

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

414

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean MATHEY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Aide d'Anatomie à la Faculté

Né le 9 juin 1911, à Paris

LES DYSTROPHIES MAMMAIRES

(Travail de la Clinique gynécologique de la Faculté)

Président : M. MOCQUOT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean MATHEY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Aide d'Anatomie à la Faculté

Né le 9 Juin 1911, à Paris

LES DYSTROPHIES MAMMAIRES

(Travail de la Clinique gynécologique de la Faculté)

Président : M. MOCQUOT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

LE DOYEN..... TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...

Professeurs sans chaire

HAZARD.
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
SANNIÉ.
VERNE.



MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasithologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
RUSQUET	Pharmacologie.
CHAULEY-BERT .	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
MEITZ-BOYER ...	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AÜBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOCQUOT

Professeur de Clinique gynécologique à la Faculté
Chirurgien de l'hôpital Broca.

En hommage d'infinie gratitude pour la précision et la richesse de son enseignement ainsi que pour l'affectueuse indulgence qu'il m'a toujours témoignée.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. LENORMANT

Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté
Chirurgien de l'hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine.

Il m'a accueilli au début de mon Internat et me recueille à son terme, je ne pouvais souhaiter de meilleur guide au cours de ma carrière chirurgicale. Je lui dois beaucoup et ne saurais m'en acquitter en lui exprimant toute mon admiration reconnaissante et en l'assurant de mon indéfectible attachement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. OMBRÉDANNE

Professeur de Clinique chirurgicale infantile
Chirurgien de l'hôpital des Enfants-Malades
Membre de l'Académie de Médecine.

*Je dois à la simplicité et à la
luminosité de son enseignement
théorique et clinique, une vue
claire et attachante de la chi-
rurgie infantile et de l'appareil
locomoteur. En hommage de
profonde gratitude.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DUVAL

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté
Chirurgien de l'hôpital de Vaugirard
Membre de l'Académie de Médecine
H. F. R. C. S.

Il fut pour moi le grand Patron d'un service de Chirurgie moderne à la vie duquel on participe, comme interne, de façon constante. Hommage de gratitude et de respectueux attachement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR L. HOUDARD

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière.

*J'ai pu apprécier, comme
externe puis comme interne,
l'exquise affabilité de son ac-
cueil et la précieuse sagesse de
ses conseils. En témoignage de
ma reconnaissance et de mon
affectueux attachement.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR L. BAZY

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis.

*Un an d'externat dans son
service, de précieuses séances de
travail sous sa pertinente et
bienveillante direction, ne m'ont
laissé qu'un regret : celui de
n'avoir pu être son interne.
Hommage de ma respectueuse
gratitude.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHIÉRY

Professeur de Clinique Thérapeutique.
Médecin de l'Hôpital de La Pitié.

*En hommage d'admiration
et de profonde gratitude.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROUVIÈRE

Professeur d'Anatomie à la Faculté.
Membre de l'Académie de Médecine.

*Je tiens à le remercier pour
la bienveillance qu'il m'a tou-
jours témoignée. Hommage de
ma respectueuse gratitude.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. HOVELACQUE

Chef des Travaux d'Anatomie à la Faculté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. OLIVIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VERNE

A MONSIEUR LE DOCTEUR LANCE

A MES MAITRES

MESSIEURS LES DOCTEURS GATELLIER, MENEGAUX,
WILMOTH

Professeurs agrégés à la Faculté, Chirugiens des Hôpitaux de Paris.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MOLLARET

Professeur agrégé à la Faculté, Médecin des Hôpitaux de Paris.

A MES MAITRES

MESSIEURS LES DOCTEURS BLONDIN, R. COUVELAIRE,
FÈVRE, J. GOSSET, LEIBOVICI,
MERLE D'AUBIGNÉ, MIALARET, R. CH. MONOD,
A. MOUCHET, PATEL, REDON, RUDLER.

Chirugiens des Hôpitaux de Paris.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GALLY

Radiologiste de l'Hôpital de Vaugirard.

A MESSIEURS LES DOCTEURS ABOULKER, BILLET,
CALVET, CORDIER, MOYSE, PETIT, PERGOLA,
SIGWARD, VUILLIÈME.

Chefs de Clinique et Anciens Chefs de Clinique à la Faculté.

A MON AMI ET MAÎTRE R. MORICARD

*Il m'a constamment guidé
dans la conception et la réalisation
de ce travail. Je dois beaucoup
à ses critiques et à son
amitié. Je lui exprime ici
toute ma reconnaissance.*

INTRODUCTION

Il existe dans la pathologie mammaire un groupe d'affections assez mal limité et encore assez mal connu qui porte dans la littérature des dénominations nombreuses et plus ou moins heureuses. En France le terme de maladie de Reclus évoque ces affections sans les englober toutes, à l'étranger les dénominations de mazoplasie, d'adénose, de maladie de Schimmelbusch et bien d'autres encore s'appliquent à des états analogues. L'imprécision est peut-être en effet la caractéristique dominante de ces états pathologiques que nous proposons d'étudier, comme le faisait LECÈNE sous le terme général de dystrophies.

Cette imprécision et cette incertitude se manifestent d'ailleurs dans tous les domaines, les plus abstraits et les plus théoriques comme les plus pratiques et les plus lourds de conséquences pour les malades.

Nous avons été attiré par cette étude alors que nous étions l'interne de M. le Pr Mocquot à la Clinique Gynécologique de l'hôpital Broca et que nous apprenions de lui à utiliser parallèlement, pour la recherche du diagnostic et l'application de la thérapeutique, les enseignements de la clinique classique et les données les plus modernes de la physiologie hormonale à laquelle nous initia son assistant, notre ami R. MORICARD.

On envisage, sous le terme général de dystrophies mammaires, un groupe d'affections assez vaste et assez difficile à définir.

La conception et l'étendue de ce cadre nosologique présentent d'ailleurs des différences parfois considérables suivant les auteurs qui ont abordé cette étude.

Dans l'ensemble cependant on conçoit facilement, mais plus ou moins précisément, la nécessité et la place d'un tel groupement en dehors des lésions nettement infectieuses et néoplasiques. Par contre, il est beaucoup plus délicat de lui assigner une définition précise.

Nous considérons comme dystrophies mammaires toutes les affections glandulaires *diffuses* qui sont constituées par l'une ou l'autre et le plus souvent par l'association des lésions élémentaires suivantes :

— *sur le tissu épithélial*, canaliculaire ou acineux, hyperplasie pouvant aboutir à la formation de kystes et de végétations papillomateuses.

— *sur le tissu conjonctif*, péricanaliculaire ou périacineux, fibrose avec parfois infiltration lympho-plasmocytaire importante.

Ces lésions dystrophiques isolées ou combinées de diverses façons réalisent des *affections* dystrophiques dont l'énumération permet de tracer le cadre clinique des dystrophies mammaires.

— *Les seins douloureux prémenstruels* (painful breast) présentent des lésions dystrophiques légères réalisant un aspect de développement gravidique à la période prémenstruelle.

— *L'hypertrophie mammaire*, souvent bilatérale, présente des lésions histologiques variables :

— Tantôt aspect analogue à celui de la fin de la gestation ;

— Tantôt lésions épithéliales à type d'adénome diffus bilatéral (LECÈNE, LENORMANT).

— Tantôt lésions conjonctives, avec hyperplasie considérable du stroma.

— *La fibro-adénomatose* est caractérisée par une hyper-

plasie associée du tissu épithélial et du conjonctif, occupant un large secteur ou la totalité de la glande, assez souvent bilatérale. Suivant l'importance des lésions kystiques on en distingue deux formes :

— la *fibro-adenomatose kystique*, la classique maladie de Reclus.

— La *fibro-adenomatose simple*, ou micro-kystique qui porte des dénominations variées, en France maladie de Tillaux, maladie de Phocas, à l'étranger maladie de Schimmelbusch.

Les affections dystrophiques ainsi délimitées sont nettement différenciées d'une part des infections et d'autre part des néoplasies malignes. Ceci n'excluant pas d'ailleurs la discussion sur la possibilité de dégénérescence maligne.

Par contre les affections dystrophiques sont très proches des aspects physiologiques de la glande. Les seins douloureux prémenstruels, certaines hypertrophies mammaires, par exemple, ont une structure très analogue à celle de la glande gravidique.

Les dystrophies sont aussi assez proches de certaines tumeurs bénignes, nettement limitées telles que l'adéno-fibrome ou le papillome intra-canaliculaire ; les lésions élémentaires sont les mêmes, seul le caractère localisé ou diffus de l'affection permet la différenciation. La transition est particulièrement nette pour une lésion telle que le kyste solitaire du sein où l'examen histologique permet bien souvent de déceler autour du kyste des lésions de fibro-adenomatose. On peut alors hésiter à classer cette lésion parmi les tumeurs bénignes ou les dystrophies.

Dans l'ensemble cependant il semble qu'il y ait intérêt à conserver actuellement la différenciation entre les tumeurs bénignes localisées et les affections dystrophiques diffuses. Du point de vue pathogénique en particulier le caractère localisé des tumeurs bénignes ne permet pas de penser à une

perturbation hormonale qu'on est tenté d'incriminer pour les dystrophies.

Les problèmes essentiels suscités par les dystrophies mammaires ainsi délimitées nous paraissent être les suivants :

— Du point de vue *anatomo-clinique* deux problèmes sont posés par les rapports entre les dystrophies et le cancer :

Le diagnostic différentiel entre les deux affections ;

La fréquence de la dégénérescence cancéreuse des dystrophies.

— Du point de vue *pathogénique* il faut élucider la perturbation du mécanisme régulateur de la physiologie de la glande mammaire provoquant l'apparition de lésions dystrophiques.

La solution de ces différents problèmes paraît nécessaire pour résoudre la question essentiellement pratique posée par le *traitement* des dystrophies mammaires.

Dans ce travail nous nous limiterons à l'étude du problème physio-pathologique et de ses conséquences thérapeutiques.

PLAN

I — ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

1. Observation des modifications de la glande mammaire.
2. Production expérimentale du développement et de la sécrétion mammaire.
3. La production expérimentale des lésions dystrophiques de la glande mammaire.

II. — ESSAI D'INTERPRÉTATION CLINIQUE DES NOTIONS ACQUISES PAR L'EXPÉRIMENTATION

- 1) Le cycle mammaire chez la femme.
- 2) L'effet des injections hormonales sur la glande mammaire de la femme.
- 3) L'analyse des facteurs hormonaux dans les états dystrophiques.

III. — ESSAIS DE THÉRAPEUTIQUE HORMONALE DES DYSTROPHIES MAMMAIRES

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

I. — OBSERVATION DES MODIFICATIONS DE LA GLANDE MAMMAIRE

LA PÉRIODE EMBRYONNAIRE

Les premiers travaux sur l'organogenèse de la glande mammaire datent du milieu du siècle dernier, époque à laquelle LANGER (1851), KOLLIKER (1852) montrent que les *glandes mammaires se constituent de la même manière que les glandes cutanées*.

La première ébauche, déjà visible chez l'embryon humain de 9 à 10 mm. de long, est constituée par deux bandes d'épithélium épaissi, *les bandes lactées* (Milchstreife de SCHWALBE) qui vont de l'extrémité craniale à la caudale.

Celles-ci s'amincissent ensuite pour former deux replis épithéliaux rectilignes, *les crêtes lactées* (Milchleiste de SCHULTZE) qui se rapprochent de la ligne médiane. La topographie de la crête lactée ectodermique coïncide pour VIALLETON avec celle de l'anastomose artérielle épigastrique, mammaire interne.

Secondairement cette crête se résorbe en majeure partie, sauf en certains points où elle se renfle en *boutons mammaires* (Milchkugel).

La situation de ces bourgeons est variable suivant les espèces, de même que leur nombre. Chez l'homme il ne persiste de chaque côté de la ligne médiane qu'un seul bourgeon, dans la région pectorale. Des mamelons (polythélie) voire même des mamelles surnuméraires (polymastie) situées généralement sur une ligne allant de l'aisselle à la grande lèvre, peuvent rappeler ce processus de développement embryonnaire.

Chacun de ces boutons mammaires, *ébauches épithéliales primaires de REIN*, est d'abord proéminent, puis aplati et lenticulaire, enfin conique et invaginé. Cette ébauche croît alors rapidement et prend une forme de massue (4^e mois environ chez l'homme), de sa surface profondément invaginée dans le derme naissent des bourgeons épithéliaux, *ébauche épithéliale secondaire de REIN* dont la croissance coïncide avec la régression de l'ébauche primaire.

Du 5^e au 6^e mois chez l'homme ces bourgeons s'enfoncent dans la profondeur, *les uns courts et massifs constitueront les glandes cutanées de la région mammaire, les autres plus longs et plus grêles sont la première ébauche de l'arbre galactophore.*

L'arbre galactophore se constitue vers le 7^e mois chez l'homme par divisions dichotomiques qui donneront naissance à des canaux primaires ou lobaires, secondaires ou intralobaires, ternaires ou interlobulaires, quaternaires ou intralobulaires. Ces canaux sont d'abord pleins puis se creusent secondairement d'une lumière devenant alors de véritables canaux galactophores.

Ainsi à la fin de la période embryonnaire la glande mammaire apparaît composée de deux sortes d'éléments : les *canaux galactophores* et les *acini*.

Les canaux galactophores ont leur paroi formée d'abord de trois puis de deux couches de cellules épithéliales revêtues extérieurement d'une membrane propre d'origine conjonctive.

La structure des renflements terminaux est discutée. Pour CZERNY (1890) qui a bien étudié l'arbre galactophore à la naissance, ces renflements ont la même structure *bistratifiée* que les galactophores.

Pour d'autres au contraire la paroi est *unistratifiée* comme dans l'acinus adulte. Cette opinion soutenue pour la première fois par DE SINETY (1875) a été reprise par GRUBER (1924) et confirmée par J. GRYNFELT (1936).

Tous ces éléments épithéliaux sont situés dans un tissu conjonctif extrêmement lâche parcouru par un réseau capillaire très développé. Ils sont groupés en autant de lobes distincts qu'il y avait de bourgeons dans l'ébauche épithéliale secondaire : un seul chez certains animaux (rat, souris, cobaye, etc...), plusieurs dans d'autres espèces (16 à 25 chez l'homme).

L'arborisation canaliculaire de chacun des lobes aboutit à un canal primaire qui débouche isolément à la surface du mamelon après s'être renflé en *sinus galactophore*.

La gande mammaire apparaît alors comme une glande en grappe, glande tubulo-alvéolaire composée et sa structure ne diffère pas essentiellement de celle d'une glande adulte. Elle possède d'ailleurs une aptitude sécrétoire nettement établie. Celle-ci pourra se manifester deux ou trois jours après la naissance par une sécrétion colostrale « le lait de sorcière », observée aussi bien chez le nouveau-né humain que sur certains animaux (cobaye, lapin, chat, chauve-souris).

Ce caractère extrêmement évolué de la glande mammaire à la fin de la période embryonnaire tranche comme nous le verrons avec l'aspect régressif observé pendant l'enfance jusqu'à la puberté.

Il faut d'ailleurs remarquer que pendant la phase embryonnaire la glande mammaire de l'embryon et celle de la mère sont soumises à des influences hormonales communes.

LA GLANDE MAMMAIRE APRÈS LA NAISSANCE

LA GLANDE MAMMAIRE PENDANT LES PÉRIODES DE REPOS SEXUEL

Nous envisagerons dans ce chapitre l'aspect de la glande mammaire

— pendant la période impubère, qui commence après la naissance et la sécrétion natale et se termine avant la puberté et le premier rut ;

— pendant les périodes d'inactivité sexuelle, après la puberté ;

— pendant la période sénile.

Au point de vue ovarien, toutes ces périodes correspondent à l'absence de maturation folliculaire.

La glande mammaire présente alors une régression, une véritable involution qui lui donne une structure uniquement canaliculaire.

Les modalités et l'importance de ce phénomène varient quelque peu suivant les espèces. Ces variations semblent d'ailleurs essentiellement en rapport avec la *durée* de ces différentes périodes de repos qui permettent ainsi une régression plus ou moins complète.

PENDANT LA PÉRIODE IMPUBÈRE

Après la naissance et la sécrétion natale il y a régression des acini qui reviennent peu à peu à l'état de petites vésicules à *paroi épithéliale bistratifiée*, ce ne sont plus alors que de simples *bourgeons terminaux* renflant l'extrémité des canalicules.

Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître la structure uniquement canaliculaire de la glande mammaire chez l'animal impubère.

L'accroissement de ce système canaliculaire est variable suivant les espèces.

Dans l'ensemble, pour TURNER (1932), *l'importance de l'accroissement canaliculaire est en raison inverse de la durée de la gestation. Mais quelque soit l'importance du développement canaliculaire il n'y a pas d'acini et uniquement des bourgeons terminaux a paroi bistratifiée.*

Pendant toute cette période, le développement de la glande mammaire est sensiblement identique chez le mâle et la femelle (MYERS, 1917) ou un peu moins important chez le mâle (TURNER et SCHULTZE, 1931).

LES PÉRIODES DE REPOS SEXUEL APRÈS LA PUBERTÉ

Ces périodes sont de fréquence et de durée extrêmement variables suivant les espèces, certains animaux n'ont qu'une seule maturation folliculaire par an, d'autres en ont plusieurs mais assez espacés, enfin chez certaines espèces les maturations folliculaires sont très fréquentes et à intervalles rapprochés.

Ces différences vont évidemment entraîner des variations dans l'aspect de la glande mammaire des différentes espèces, mais le fait essentiel est là encore une régression des formations glandulaires. Si le rut n'est pas suivi d'accouplement, la glande régresse et prend une structure voisine de celle qu'elle présentait à la période impubère, structure canaliculaire, avec bourgeons terminaux *bistratifiés* ; cependant cette régression est d'autant plus marquée que l'intervalle est plus grand entre les deux maturations folliculaires (SCHIL, 1912). Si celles-ci sont très rapprochées, les périodes successives de régression et de développement ne constituent que de faibles oscillations.

LA PÉRIODE SÉNILE

La période sénile est-elle aussi caractérisée par une involution avec atrophie progressive des éléments canaliculaires dont seuls persistent les plus volumineux.

De même, la glande mammaire des *mâles* et des *jumelles castrées* présente une structure uniquement canaliculaire et un développement extrêmement restreint.

LA GLANDE MAMMAIRE PENDANT LES PÉRIODES D'ACTIVITÉ SEXUELLE, EN DEHORS DE LA GESTATION

Pendant les périodes, plus ou moins longues, plus ou moins rapprochées, d'activité de l'ovaire et de l'appareil génital, la glande mammaire présente des modifications assez importantes. Celles-ci sont d'ailleurs variables suivant les espèces et suivant le type du cycle génital des différents animaux. Cependant là encore si on considère les étapes *fonctionnelles* de ce cycle on met en évidence des *états* correspondants de la glande mammaire, les seules différences observées tenant à la *durée* des différentes phases.

En effet, tous les types de fonctionnement de l'ovaire et de l'appareil génital sont centrés sur un phénomène essentiel, *l'ovulation* qui conditionne la fécondabilité.

C'est par rapport à ce phénomène que se placent deux phases fonctionnelles bien différentes :

— *Avant l'ovulation*, c'est une phase préparatoire à la fécondation ; elle correspond suivant qu'on considère l'état de l'ovaire, du vagin ou de l'utérus, à la maturation folliculaire, à l'état folliculinique de l'endomètre, à la kératinisation vaginale.

— *Après l'ovulation*, c'est une phase préparatoire à la nidation, elle correspond à la formation du corps jaune ovarien, à l'aspect folliculino-lutéinique de la muqueuse uté-

rine. S'il y a fécondation, cette phase aboutit à la gestation, sinon elle fait suite, suivant les cas, soit à une période de repos sexuel, soit à un nouveau cycle.

L'aspect de la glande mammaire est lui aussi déterminé par ces deux phases, les différences suivant les espèces étant uniquement en rapport avec la *durée* de celles-ci.

Pendant la phase préparatoire à la fécondation, il y a développement de la glande, mais portant uniquement sur les éléments canaliculaires. Ce développement est restreint et assez variable dans les espèces à cycle court (1). Dans les espèces à cycle long le développement mammaire est mieux caractérisé (2).

Dans tous les cas il y a une prolifération importante des canaux dont la lumière est dilatée, apparition de bourgeons terminaux à paroi bi ou tristratifiée (HARTMANN) ce qui les différencie des acini proprement dits qui sont unistratifiés. On constate de nombreuses mitoses, le tissu conjonctif péri-canaliculaire est le siège d'une infiltration importante de lymphocytes et de polynucléaires. Cette prolifération atteint son acmé au moment de l'ovulation.

Dans les espèces à ovulation provoquée les constatations sont divergentes. ANCEL et BOUIN (1911), chez la lapine, observent un développement important des canaux et la formation de bourgeons terminaux, par contre, HAMMOND et MARSHALL (1930), chez le furet, n'ont pas observé de développement de la glande pendant l'œstrus prolongé.

Après l'ovulation, le développement de la glande mammaire est très variable suivant la durée de la phase où la nidation est possible.

Dans les espèces à cycle court et à phase lutéinique pratiquement inexistante (rat, souris), les auteurs (3) s'accor-

(1) SUTTER 1921, TURNER et SCHULTZE 1931, COGSWELL 1928, GARDNER et STRONG 1935, TURNER et GOMEZ 1933, COLE 1933.

(2) LOEB et HESSELBERG 1917, TURNER et GOMEZ 1933, MARSHALL et HALNAN 1917, HARTMANN 1923.

(3) SUTTER 1921, TURNER et SCHULTZE 1931, TURNER et GOMEZ 1933, COLE 1933.

dent pour déclarer qu'il y a régression mammaire immédiatement après l'œstrus.

Dès que la phase lutéinique est assez longue la glande mammaire évolue parallèlement et de façon d'autant plus complète que la durée de cette phase est plus importante.

Le fait caractéristique est l'apparition d'une prolifération alvéolaire qui débute parfois dans la phase folliculinaire mais reste toujours très discrète. Ce sont alors de véritables acini qui apparaissent, ils ont un épithélium unistratifié ce qui les différencie des bourgeons terminaux aux dépens desquels ils se constituent d'ailleurs par transformation de la deuxième assise épithéliale en une couche myo-épithéliale.

Cette prolifération acineuse est particulièrement bien marquée dans les espèces à longue phase lutéinique (1).

Par contre, chez le cobaye, LOEB et HESSELBERG ont montré qu'il y a régression de la glande mammaire dès l'ovulation, malgré la formation de corps jaunes persistants.

Dans l'ensemble, si on fait abstraction de ce dernier cas, on peut admettre avec TURNER que lorsque la phase lutéinique est courte ou absente, la prolifération porte uniquement sur le système canaliculaire ou à peu près. Quand le cycle est étendu et la phase lutéinique longue, le développement lobulaire est important et peut même être comparé à celui de la gestation (marsupiaux) et s'accompagner de phénomènes sécrétoires.

Dans la comparaison de l'évolution parallèle de l'appareil génital et de la glande mammaire au cours du cycle sexuel, c'est la notion de *durée* des différentes phases qui semble le facteur essentiel.

Si les phases sont courtes et les intervalles rapprochés, les modifications mammaires sont peu caractéristiques à tel point que GARDNER sacrifiant 43 souris femelles n'a pu d'après l'aspect des mamelles établir aucune corrélation avec la phase du cycle sexuel et l'état des ovaires.

(1) MARSHALL et HALNAN 1917 (chienne), HARTMANN 1923 (oppossum), O'DONOGHUE 1912 (dasyurus).

Par contre, lorsque les phases sont nettement tranchées et bien individualisées, suffisamment longues, il y a véritablement un cycle mammaire parallèle au cycle génital ; cette correspondance est dans certains cas si manifeste que chez l'oppossum la simple palpation de la glande mammaire permet de déterminer avec assez de précision la phase du cycle œstral à un moment quelconque (HARTMANN).

De ce parallélisme il serait peut-être exagéré d'ailleurs, de conclure à une subordination étroite et directe de la glande mammaire à l'ovaire et à l'appareil génital.

LA GLANDE MAMMAIRE PENDANT LA GESTATION

L'étude histologique de la glande mammaire pendant la gestation a été faite de façon magistrale dès 1911 par ANCEL et BOUIN sur le lapin et complètement exposée dans la thèse de leur élève SCHIL (Nancy, 1912). Les travaux ultérieurs sur différentes espèces animales n'ont fait que confirmer cette description.

Avec ANCEL et BOUIN nous diviserons, pour l'étude de la glande mammaire la gestation en deux périodes :

— *Phase de développement gravidique* caractérisée par le développement rapide de la glande qui atteint ses dimensions maxima.

— *Phase glandulaire gravidique* caractérisée par des phénomènes sécrétoires de plus en plus accentués.

PHASE DE DÉVELOPPEMENT GRAVIDIQUE

Ce développement prolonge et complète la prolifération observée pendant le cycle sexuel.

Macroscopiquement la glande mammaire augmente considérablement de volume. C'est ainsi que chez la lapine, au moment de l'accouplement l'aire glandulaire mesure envi-

ron 3 cm. 5 de long sur 2 cm. 5 de large et est séparée des glandes du même côté par un intervalle de 4 centimètres environ. Dès le cinquième jour après le coït elles mesurent de 6 à 8 centimètres de longueur sur 4 à 5 de large et les intervalles ont disparu entre les glandes mammaires d'un même côté qui ne forment plus qu'une seule nappe glandulaire en apparence continue depuis la base du cou jusqu'à la racine des membres postérieurs.

La structure de ces glandes mammaires apparaît après étalement sur lame de verre et coloration en masse.

Deux phénomènes s'associent pour constituer le développement complet de la glande :

— *L'étalement de l'appareil excréteur canaliculaire.*

— *L'édification de l'appareil sécréteur alvéolaire.*

Les canaux excréteurs se ramifient dichotomiquement du centre à la périphérie où la prolifération est la plus importante. Le maximum d'élongation de cet arbre canaliculaire est réalisé chez la lapine cinq jours après l'accouplement.

« Les dernières ramifications se sont recouvertes de nombreuses digitations pédiculées qui donnent l'impression de feuilles attachées par leur pétiole sur les plus fins rameaux d'un arbre » (ANCEL et BOUIN). C'est aux dépens de ces formations vésiculaires que va s'édifier l'appareil sécréteur et que vont se constituer les lobules glandulaires.

A l'extrémité de chaque canal se forme une saillie piri-forme qui lui semble appendue, c'est le *lobule* formé par un groupe d'acini. Chaque lobule est séparé par une bande conjonctive des lobules voisins avec lesquels il constitue un lobe.

Ce processus de lobulation commence surtout lorsqu'est terminé l'étalement de l'appareil excréteur c'est-à-dire vers le cinquième jour après l'accouplement et se continue jusqu'au seizième jour environ où le maximum de lobules est définitivement constitué.

La glande a alors sa structure tubulo-alvéolaire composée typique.

L'aspect histologique de l'acinus est caractéristique et bien précisé par les reconstructions de MAZIARSKI (1902). C'est une vésicule sacciforme raccordée au galactophore de dernier ordre par un *collet* très court.

Cette vésicule est bordée d'une rangée unique de cellules cubiques sécrétantes, en dehors de laquelle des cellules myo-épithéliales constituent un dispositif contractile analogue aux paniers de BOLL des glandes salivaires (LACROIX, 1894). Le tout est entouré par une membrane basale ou limitante.

Parallèlement à ce développement du tissu épithélial qui est le plus marquant et le plus étudié il faut insister sur les *remaniements du tissu conjonctif* dans lequel baigne l'arbre épithélial excréteur et sécréteur.

Le développement du parenchyme glandulaire repousse à la périphérie une partie du conjonctif à mailles larges qui l'entoure et le tasse ainsi en une zone péri-glandulaire dense de soutien.

Au contraire, autour des conduits le tissu conjonctif forme une couche délicate, c'est le « tissu du manteau » de BERKA (1911). Cette couche palléale pendant le développement de la glande est riche en capillaires sanguins très dilatés. Elle est le siège d'une infiltration œdémateuse avec des cellules lymphocytiformes, des polyblastes, des plasmocytes et des fibrocytes tellement nombreux que son aspect rappelle une infiltration inflammatoire (BERKA).

Dans l'ensemble, trois faits caractérisent ce développement gravidique :

- *Étalement et arborisation du système excréteur.*
- *Constitution de l'appareil sécréteur.*
- *Congestion considérable du stroma conjonctif péricanaliculaire.*

PHASE GLANDULAIRE GRAVIDIQUE

Cette phase a été bien étudiée dans les travaux d'ANCEL et BOUIN sur la lapine, elle fait l'objet d'un important chapitre de la thèse de J. GRYNFELT (*Étude histologique des phénomènes sécrétoires de la glande mammaire*, Montpellier, 1936).

Elle est caractérisée par l'apparition de phénomènes sécrétoires, *sécrétion colostrale*.

La date d'apparition de cette sécrétion est tardive pour ANCEL et BOUIN (1911), SCHIL (1912), ne commençant que lorsque le développement glandulaire est complet.

La phase glandulaire, colostrogène ne commence que lorsque la phase de développement, cinétogène est terminée.

Actuellement on admet que les phénomènes sécrétoires sont très précoces, on les décèle dès le début de la gravidité (SCHULTZE, 1933, JEFFERS, 1935), cependant ils restent longtemps très discrets et la sécrétion ne devient réellement abondante que lorsque la phase cinétogène est achevée.

L'aspect d'ensemble de la glande devient très différent de ce qu'il était auparavant.

Sur une vue à plat, des îlots blanchâtres apparaissent, les uns gros comme des têtes d'épingles représentent des acini distendus par une abondante sécrétion, les autres de la grosseur d'un pois montrent que le processus de sécrétion s'est étendu à tout un lobule et même à un lobe. De ces îlots partent des canaux excréteurs dilatés. Ces îlots deviennent de plus en plus nombreux et finissent par confluer.

Le liquide sécrété, le *colostrum*, comporte au point de vue chimique les mêmes éléments constitutifs que le lait, protéiques et lipidiques, mais en proportion différente, la teneur en albuminoïdes étant en particulier beaucoup plus importante.

Histologiquement le colostrum est caractérisé par la présence de corps granuleux, les corpuscules de DONNE.

L'étude histologique et cytologique de la glande mammaire en sécrétion colostrale est particulièrement intéressante, elle a été effectuée de façon extrêmement complète et minutieuse par J. GRYNFELT (1935).

Sans entrer dans les détails cytologiques ni les discussions interminables suscitées par l'étude de cette sécrétion colostrale nous envisagerons uniquement, tels qu'ils apparaissent d'après les travaux modernes :

— *Le cycle sécrétoire* de la cellule acineuse.

— La signification des *corpuscules de Donné*.

Le cycle sécrétoire comprend deux phases : *d'élaboration* et *d'excrétion*. Il est relativement simple comparé au cycle sécrétoire de la lactation, il est réduit aux phénomènes fondamentaux de la sécrétion.

— *La phase d'élaboration* aboutit à une double sécrétion, lipidique et albuminoïde.

La sécrétion lipidique est représentée par des enclaves cytoplasmiques de taille variable depuis la simple gouttelle jusqu'à de véritables boules intracytoplasmiques.

La sécrétion albuminoïde, particulièrement importante, se manifeste par deux processus, les granulations intracytoplasmiques, les massues super-apicales (J. GRYNFELT, 1935).

Ces dernières semblent formées par des produits qui filtrent à travers la membrane apicale et s'accumulent au-dessus d'elle. Ce sont d'abord de simples épaisissements convexes qui s'étirent ensuite prenant une forme de massue rattachée à l'apex cellulaire par un manche étroit.

— *L'excrétion* est extrêmement simple.

Les massues super-apicales se libèrent par rupture de leur base rétrécie, le manche de la massue.

Les boules adipeuses distendent la membrane apicale, la rompent et entraînent à leur suite les granulations intracytoplasmiques.

En somme, la *sécrétion colostrale de la gravidité* est caractérisée par deux faits :

— *La lenteur de l'élaboration.*

— *Excrétion purement mérocrine.*

Les corpuscules de Donné, contenus dans le colostrum, sont de petits éléments cellulaires arrondis, de grandeur variable, formés d'un assemblage de petits granules et présentant parfois une ou plusieurs lacunes importantes.

Leur apparition coïncide toujours avec un état de rétention de la sécrétion dans la glande mammaire.

Rien n'a été plus discuté que l'origine et la signification de ces formations.

Il semble d'après les travaux modernes (GRUBER, 1924, HAYASHI, 1925, MURAKAMI, 1925) que ce sont des éléments de nature histiocytaire, dont le rôle est la résorption des produits lipido-protidiques en rétention. Ce seraient des monocytes, d'aspect profondément modifié par les enclaves lipido-protidiques et la dégénérescence progressive qui en résulte.

Quoiqu'il en soit, leur présence manifeste un caractère important de la sécrétion gravidique, la *rétention*.

LA GLANDE MAMMAIRE PENDANT LA LACTATION

La phase de lactation commence quelques jours après la parturition lorsque la sécrétion colostrale s'est transformée en sécrétion lactée normale.

La durée de cette phase présente des variations considérables non seulement suivant les espèces mais encore suivant les individus.

Macroscopiquement, la glande présente le même aspect que pendant la phase glandulaire gravidique.

Par contre, elle présente des modifications histo-cytologiques importantes. Ce sont ces phénomènes qui ont servi

de bases aux différentes théories de la sécrétion lactée. Trois théories ont été défendues avec des modalités diverses.

— *La théorie holocrine* assimile la glande mammaire à une glande sébacée où le liquide de sécrétion est le résultat de la fonte grasseuse de la totalité des cellules glandulaires. Due à NASSE (1840), elle reçut l'assentiment de KOLLIKER (1852) et de VIRCHOW (1868).

— *La théorie mérocrine* admet que la sécrétion est formée par des gouttes de graisse évacuée au niveau de son apex par la cellule glandulaire qui ne se détruit pas. Formulée par LANGER (1871), elle est adoptée notamment par BENDA (1893), BERTKAN (1907).

— *La théorie holomérocirine*, mixte, envisage un double processus, élaboration cellulaire et destruction d'une partie seulement de la cellule glandulaire. Cette théorie défendue par HEIDENHAIM et ses élèves (1880) a été reprise dans les travaux les plus classiques, LIMON (1902), BROUHA (1905), SCHIL (1912).

J. GRYNFELT, dans sa thèse (1935), a fait une étude critique complète de ces différents travaux. C'est d'après ce travail que nous tracerons le schéma du cycle sécrétoire de la glande en lactation.

Le cycle sécrétoire. — Il peut être divisé en trois phases :

- d'élaboration ou de sécrétion proprement dite ;
- d'excrétion ;
- de repos.

1) *Phase d'élaboration.* — *La cellule au repos* est cubique, basse, le *protoplasma* finement granuleux sans enclaves avec un chondriome et un appareil de Golgi réduits. Le noyau est basal.

— *L'élaboration* est marquée par un certain nombre de phénomènes.

— Le cytoplasme se gonfle surtout dans sa partie basale, infranucléaire et ce *turgor cytoplasmique* entraîne une antéro-pulsion du noyau qui peut atteindre 15 à 18 μ . En même

temps le cytoplasme prend un aspect strié caractéristique ; le chondriome est formé de chondriocotes de plus en plus nombreux.

— Dans la zone supranucléaire s'accumulent les produits de sécrétion (boules lipidiques, granulations protidiques) qui renflent ainsi la partie apicale de la cellule en un dôme hémisphérique, le *dôme cellulaire* de HEIDENHAIM.

— Enfin au-dessus de la membrane apicale se constituent progressivement des *massues super-apicales* (J. GRYNFELT).

2) *Phase d'excrétion*. — On doit distinguer d'une part l'excrétion spontanée, en dehors des tétées, d'autre part l'excrétion provoquée par la tétée.

— *Excrétion spontanée*. — Elle est purement *mérocrine* et analogue à l'excrétion du colostrum, émission des boules lipidiques et des granulations protidiques, libération des massues super-apicales.

— *Excrétion provoquée par la tétée*. — Elle est rapide et très spéciale.

Il y a une véritable abrasion des cellules glandulaires qui sont *décapitées*, amputées de leur partie saillante les « dômes cellulaires ». A ce moment le contenu alvéolaire renferme des débris cytoplasmiques, voire même quelques noyaux.

Ce phénomène apparaît comme une véritable lésion traumatique exercée par la tétée sur un organisme glandulaire délicat.

Rapidement les cellules décapitées refont une membrane apicale et se remettent à sécréter sur le mode mérocrine.

3) *Phase de repos*. — Lorsque toutes les cellules d'un acinus voire même d'un lobule fonctionnent en sécrétion mérocrine, elles reviennent progressivement à la phase de repos.

COMPARAISON DU CYCLE CELLULAIRE
DANS LA SÉCRÉTION LACTÉE
ET DANS LA SÉCRÉTION COLOSTRALE

Au cours de la sécrétion lactée, l'élaboration est beaucoup plus active que dans la sécrétion colostrale. Cette différence est objectivée par quelques phénomènes qui sont absents lors de la sécrétion colostrale. Le turgor et l'aspect radié du cytoplasme, l'antéro-pulsion du noyau, la formation de dômes cellulaires.

L'excrétion est identique à celle du colostrum en dehors des tétées. Pendant celles-ci la différence est due uniquement à la décapitation traumatique des cellules.

Enfin il n'y a pas trace des corpuscules de DONNÉ lors de la sécrétion lactée.

Cette comparaison ne met donc pas en évidence de différence fondamentale entre les deux processus auxquels il faudra donc rechercher des facteurs déterminants communs.

LA GLANDE MAMMAIRE APRÈS LE SEVRAGE

La sécrétion devient d'abord une sécrétion colostrale puis disparaît.

Il y a involution progressive de la glande. Cet arrêt brutal entraîne des phénomènes inflammatoires aseptiques avec prolifération considérable des histiocytes intra et péri-mammaires.

La glande reprend peu à peu le type de la glande pubère la régression étant plus ou moins complète suivant la fréquence de l'ovulation comme nous l'avons déjà vu.

CONCLUSIONS

La simple observation des modifications de la glande mammaire a permis de montrer les *relations de coïncidence entre l'état de celle-ci et l'état de l'ovaire*.

C'est ainsi que dès 1911 ANCEL et BOUIN rapportaient le développement canaliculaire de la puberté « à une sécrétion interne provenant du follicule mur et vraisemblablement des cellules de la thèque interne ».

II. — PRODUCTION EXPÉRIMENTALE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA SÉCRÉTION MAMMAIRE

HISTORIQUE

Le parallélisme que nous venons d'exposer entre le fonctionnement de la glande mammaire et celui de l'appareil génital est en gros une notion d'observation courante et dès le début les théories émises sur la physiologie mammaire ont nettement subordonné celle-ci à l'appareil génital.

Dans un premier stade c'est à la voie nerveuse qu'on attribua un rôle important dans l'interrelation des deux appareils. C'est la *théorie du réflexe génito-mammaire* en faveur pendant la deuxième moitié du ^{xx}^e siècle.

Cependant les résultats de toutes les *expériences* faites à cette époque furent en nette contradiction avec la théorie nerveuse.

— *Les sections nerveuses* n'entravent pas la sécrétion lactée, qu'elles soient faites :

— Sur les nerfs périphériques (ECKHARD, 1855, ROEHRIG, 1876, LAFFONT, 1879, DE SINETY, 1879, MIRONOW, 1895).

— Sur la moelle (GOLTZ et EWALD, 1896).

— Sur le sympathique (REIN, 1880, PFISTER, 1901, BASCH, 1903).

— *La mamelle transplantée* dans le pavillon de l'oreille (RIBBERT, 1898) poursuit son évolution normale pendant la gestation et l'allaitement.

— L'extirpation des ovaires entraîne bien l'atrophie mammaire, mais la *greffe ovarienne* qui supprime les con-

nexions nerveuses maintient le développement de la glande (HALBAN et KNAUER, 1900).

Dans un deuxième stade on attribue alors les corrélations génito-mammaires à la *voie hormonale*, hypothèse émise pour la première fois par STUMPF (1882).

Depuis lors les publications sur ce sujet sont innombrables et il est impossible d'en faire l'historique complet. Il convient cependant de citer les travaux princeps d'ANCEL et BOUIN (1911) sur l'influence du corps jaune, d'ALLEN et DOISY (1923) sur le rôle de la folliculine, de TURNER et SCHULTZE (1931) sur l'action de la progestérone.

Jusqu'en 1928 seul le rôle de l'ovaire est établi. A cette date STRICKER et GRUETER découvrent le rôle de l'antéhypophyse dans la lactation, travail fondamental qui engageait la physiologie mammaire sur une nouvelle voie et devait permettre l'isolement d'une nouvelle hormone hypophysaire, la *prolactine* (BATES et RIDDLE, GARDNER et TURNER, 1933).

Depuis lors, la fonction mammaire est le sujet d'un nombre considérable de travaux, dont la plupart émane des physiologistes américains.

Sans entrer dans les détails il importe cependant de noter deux faits mis en lumière par les travaux récents et très importants du point de vue de l'évolution générale des idées sur la physiologie mammaire.

D'une part, il semble que les hormones ovariennes n'agissent pas directement sur le développement de la glande mammaire et que celui-ci relève de l'influence du lobe antérieur de l'hypophyse (GOMEZ, TURNER, 1938).

D'autre part la prolactine a un champ d'action beaucoup plus étendu que la simple glande mammaire (RIDDLE, 1937).

Ces deux faits tendent à détruire l'importance des corrélations génito-mammaires en tant que base de la physiologie mammaire et à s'inscrire en faux contre l'opinion courante

que la glande mammaire peut être considérée au point de vue physiologique comme une partie du tractus génital.

HORMONES SEXUELLES ET DÉVELOPPEMENT DE LA GLANDE MAMMAIRE

Le rôle de l'ovaire dans le développement de la glande mammaire est prouvé depuis longtemps : l'*ovariectomie* pratiquée chez les animaux impubères entraîne l'atrophie mammaire (HALBAN et KNAUER, 1899, KEHRER, 1901, FOGES, 1905) ; les *greffes ovariennes* permettent ce développement (KNAUER, 1900 ; FOGES, 1905 ; CRAMER, 1906 ; BOND, 1906).

Par contre, l'analyse plus poussée des corrélations entre l'ovaire et la glande mammaire s'est révélée plus délicate et a nécessité de nombreux travaux.

Une plus grande précision n'a été obtenue que lorsqu'on a réalisé le développement expérimental de la glande mammaire et en particulier lorsqu'on a disposé des deux hormones de l'ovaire : la folliculine, la progestérone.

LE DÉVELOPPEMENT EXPÉRIMENTAL DE LA GLANDE MAMMAIRE

L'action de la folliculine.

C'est vraisemblablement à la présence de la folliculine qu'il faut attribuer les quelques résultats obtenus autrefois par l'injection de préparations variées, extraits totaux d'ovaire, de corps jaune, de placenta, etc...

Pour observer l'action isolée de la folliculine sur la glande mammaire il est préférable de l'injecter à des animaux castrés, mâles ou femelles.

Dans ces conditions deux réponses s'observent sur la

glande mammaire, une réponse de l'épithélium mammaire, une réponse du mamelon.

— *L'épithélium mammaire.* — La réponse de l'épithélium mammaire à la folliculine présente quelques différences suivant l'espèce animale employée et suivant la durée du traitement.

Un fait est cependant certain, la folliculine suffit pour provoquer un développement net du système canaliculaire tel qu'on l'observe pendant la première phase du cycle génital, avant l'ovulation.

Par contre, pour le développement lobulo-alvéolaire il existe d'assez grandes variations dans les innombrables expériences faites sur ce sujet :

Chez le chien et la souris (1) il y a seulement développement canaliculaire. Chez le cobaye (2), au contraire, on peut toujours obtenir un développement complet de la glande, portant aussi bien sur le système alvéolaire que sur le système canaliculaire et comparable à celui atteint à la fin de la gestation.

Dans beaucoup d'espèces on note un résultat intermédiaire (3) ; développement net des canaux excréteurs et développement discret des lobules. L'importance de ce dernier dépend aussi en partie de la durée pendant laquelle est prolongé le traitement. C'est ainsi que chez les lapines castrées recevant de 25 à 200 U. R. de folliculine par jour (MAC-DONALD, 1936) un examen au 30^e jour ne montre qu'un développement canaliculaire important, alors qu'entre le 80^e et le 90^e jour il y a un début de prolifération lobulaire.

Il importe de noter cependant, avant de rapporter à la folliculine ces développements alvéolaires plus ou moins

(1) BRADBURY 1932, TURNER et GOMEZ 1934, TURNER et SCHULTZE 1931.

(2) HATERIUS 1928, LAQUEUR, DINGEMANSE et de JONGH 1928, NELSON et SMELSER 1933, TURNER et GOMEZ 1934, NELSON 1936.

(3) TURNER et de MOSS 1933, TURNER et GOMEZ 1934, HOUSSAY 1935, PARKES 1930, TURNER et FRANK 1932, ALLEN 1927, ALLEN, GARDNER et DIDDLE 1935.

complets, que la castration ne supprime pas complètement la production de progestérone dans l'organisme (cortico-surrénale).

— *Le mamelon* est lui aussi nettement influencé par la folliculine. Toutes les constatations sont d'accord pour mettre en évidence le développement du mamelon sous l'influence de la folliculine. Il s'agit là d'une *action primaire* car chez le cobaye la folliculine injectée localement à la base du mamelon ou appliquée en pommade produit un accroissement du mamelon correspondant bien supérieur à celui des autres mamelons, 147 % et 33 % (MUSSIO, FOURNIER, ALBRIEUX, BRINO, 1937).

Dans l'ensemble les résultats du développement expérimental de la glande mammaire par la folliculine cadrent assez bien avec l'observation du développement spontané pendant les différentes phases du cycle sexuel.

— Absence de développement et involution en l'absence d'activité ovarienne ;

— développement canaliculaire pendant la première phase du cycle lorsqu'elle est suffisamment prolongée.

L'action de la progestérone.

Le rôle du corps jaune dans le développement de la glande mammaire est soupçonné depuis longtemps déjà mais les précisions sur son mode d'action sont encore récentes et ont nécessité un grand nombre de travaux expérimentaux.

Dans une première phase on a surtout tenté de démontrer l'influence du corps jaune par des procédés indirects. En effet on ne disposait pas à cette époque d'extrait actif de corps jaune et toutes les expériences pratiquées alors avec des extraits ovariens sont entachées d'erreurs, le seul principe actif contenu et responsable de la prolifération mammaire étant la folliculine.

Les expériences les plus intéressantes sont celles dans les-

quelles on a prolongé artificiellement la durée des corps jaunes.

ANCEL et BOVIN (1911) s'adressèrent à la lapine, animal à ovulation provoquée chez laquelle on fait apparaître à volonté des corps jaunes par coït stérile ou par rupture artificielle des follicules (pseudo-gestation).

Ils ont obtenu ainsi un développement complet de la glande comparable à celui observé à la fin de la *phase de développement gravidique* (étalement de l'arbre canaliculaire, édification du système lobulo-alvéolaire). Ils considèrent donc que ce développement est sous la dépendance d'un « stimulus chimique élaboré par le corps jaune gestatif ».

PARKES ainsi qu'EVANS et SIMPSON en 1929 prolongent la durée des corps jaunes par l'injection d'extrait alcalin d'anté-hypophyse, ils obtiennent non seulement un développement complet mais une phase sécrétoire avec lactation. Les résultats étaient faussés par l'introduction d'un facteur nouveau et méconnu des auteurs, l'action directe de l'extrait hypophysaire.

Une deuxième période est inaugurée par l'isolement de l'hormone du corps jaune, la *progestérone* par ALLEN et CORNER (1929). Dès 1930 CORNER essaie de provoquer un développement mammaire par la progestérone chez des animaux castrés non gravides ; il échoue complètement, n'obtient aucune réponse de la glande mammaire.

Des expériences analogues tentées par d'autres auteurs aboutissent au même résultat négatif.

Les travaux de TURNER et SCHULTZE (1931) et de TURNER et FRANK (1932) permettent d'expliquer cet apparent paradoxe entre les travaux de leurs devanciers et sont d'une importance décisive. Chez le rat et le lapin ils montrent que la progestérone est active sur la glande mammaire à condition que d'une part les animaux aient été préparés par des injections de folliculine et que d'autre part la folliculine soit associée à la progestérone.

Dans ces conditions on obtient un développement lobulaire complet mais jamais de sécrétion lactée.

Ce travail initial est suivi d'une floraison de publications qui confirment ces conclusions sur des animaux divers (1).

Il faut remarquer que sur le cobaye chez qui on provoque un développement complet de la glande par la folliculine la progestérone est à peu près sans action. Cependant TURNER et GOMEZ (1934) ont obtenu dans quelques cas des phénomènes sécrétoires par l'administration conjuguée de folliculine et de progestérone.

Si on fait abstraction du cas très particulier du cobaye le développement lobulo-alvéolaire apparaît comme un effet folliculino-lutéinique sur la glande mammaire.

Il faut cependant signaler quelques faits en désaccord avec cette théorie généralement admise : chez le rat et le singe, SELYE, BROWNE et COLLIP (1936) d'une part, ASTWOOD et GESCHICKTER (1938) d'autre part, n'ont obtenu aucune réponse de la glande mammaire sous l'influence de la progestérone.

CONCLUSIONS

Si on met à part le cas très particulier du cobaye :

— Le développement *canaliculaire* est un effet *folliculinique*.

— Le développement *lobulo-alvéolaire* est un effet *folliculino-lutéinique*.

Les deux hormones ovariennes ont une action combinée sur la glande mammaire mais leur association doit se faire dans des conditions précises de temps et de doses, les deux actions devant à la fois se succéder et s'associer. C'est un

(1) RIDDLE, BATES et DYKSHORN 1933, ASDELL et SEIDENSTEIN 1935, TURNER et GOMEZ 1934, FREUD et de JONGH 1935.

exemple de *bi-réceptivité conditionnelle* d'une glande à deux hormones déterminées.

L'action de la testostérone.

La réponse de la glande mammaire à la testostérone a été l'objet de peu de travaux expérimentaux. C'est un fait d'autant plus curieux qu'un certain nombre d'auteurs, français en particulier, n'ont pas hésité à prôner énergiquement son emploi dans les dystrophies mammaires.

MAC EUEN, SELYE et COLLIP (1936), ASTWOOD, GESCHICKTER et RAUSCH (1937) ont cependant démontré que le développement normal de la glande mammaire du rat mâle est dû à la testostérone. La castration chez le rat impubère empêche la prolifération glandulaire et les phénomènes sécrétoires, chez le rat adulte elle entraîne une involution nette. La testostérone à doses suffisantes (100 à 500 γ par jour) reproduit la structure glandulaire typique du rat adulte chez le rat castré.

De même l'injection d'hormone gonadotrope chez le rat impubère entraîne une hypertrophie testiculaire et donne à la glande mammaire l'aspect adulte.

MAC EUEN, SELYE et COLLIP (1937) ont montré que la glande mammaire du rat hypophysectomisé ne répond plus à l'action de la testostérone.

HYPOPHYSE ET GLANDE MAMMAIRE

A. — LE RÔLE DE L'HYPOPHYSE DANS LA LACTATION

Les travaux expérimentaux antérieurs à 1928 avaient permis de provoquer le développement de la glande mammaire, aucun d'entre eux n'avait permis d'élucider le mécanisme de la lactation et de provoquer artificiellement celle-ci. Les hypothèses les plus variées sur le rôle possible de l'uté-

rus, du fœtus, du corps jaune, du placenta étaient émises sans argument bien convaincant.

En 1928, STRICKER et GRUETER, par leurs expériences effectuées dans le laboratoire de BOUIN, mettent en évidence le rôle du lobe antérieur de l'hypophyse dans la lactation.

Avec des extraits totaux de lobe antérieur d'hypophyse conservés par le tricerésol ils ont obtenu les résultats suivants :

— Chez des lapines adultes, huit à dix jours après un coït stérile, la montée laiteuse est provoquée par deux ou trois injections d'extrait hypophysaire, elle s'accroît si on continue les injections.

— La montée laiteuse se produit même si les lapines sont castrées 10 jours après le coït infécond et si les injections d'extrait hypophysaire sont faites longtemps après la castration (jusqu'à trois mois), ce qui élimine l'influence possible du facteur ovarien.

— Par contre la montée laiteuse n'a pu être obtenue chez les lapines impubères, chez des lapines adultes castrées n'ayant pas subi de coït infécond.

Les auteurs concluent à *la possibilité de provoquer la sécrétion lactée par des extraits hypophysaires à condition que la glande ait été préparée antérieurement par l'action du corps jaune.*

Le travail fondamental de STRICKER et GRUETER fut suivi d'une éclosion de travaux extrêmement nombreux destinés à confirmer les résultats des auteurs strasbourgeois et à préciser l'action de l'antéhypophyse.

L'action des extraits hypophysaires.

CORNER, en 1930, confirme les travaux de STRICKER et GRUETER, il provoque la lactation chez des lapines vierges par injections d'extrait alcalin d'hypophyse de mouton. Il

ne diffère des conclusions de STRICKER et GRUETER que sur un point, la nécessité d'une action antérieure du corps jaune.

L'influence de l'antéhypophyse dans le déclenchement et le maintien de la lactation est confirmée par nombre d'auteurs expérimentant sur des animaux divers par injections d'extraits de lobe antérieur d'hypophyse ou par greffe d'hypophyse (1).

La plupart de ces travaux mentionnent la nécessité d'une préparation antérieure de la glande par la folliculine et la progestérone.

On a pu ainsi chez des animaux castrés mâles ou femelles, par action successive de folliculine, progestérone et extraits hypophysaires, provoquer le développement complet de la glande puis la lactation, c'est-à-dire toutes les étapes fonctionnelles de la glande pendant et après la gestation.

L'influence de l'hypophysectomie sur la lactation.

L'influence de l'hypophysectomie sur la lactation représente une contre-épreuve intéressante de la série de travaux démontrant l'efficacité des extraits antéhypophysaires. Dans ce but ALLEN et WILES en 1932 hypophysectomisèrent des chattes près du terme. La parturition ne fut suivie d'aucune sécrétion lactée. Depuis, de nombreuses hypophysectomies furent pratiquées, les unes pendant la lactation, les autres pendant la gestation.

L'hypophysectomie pendant la lactation produit des résultats constants, *cessation rapide de la lactation* (2).

L'hypophysectomie pendant la gestation a des effets discutés sur la lactation.

(1) NELSON et PFIFFNER 1930-31, ASDELL 1931-32, TURNER et GARDNER 1931-33, BRADBURY 1932, EVANS 1933, LYONS, CHAIKOFF et REICHERT 1933, RIDDLE, BATES et DYKSHORN 1933, ALLEN, GARDNER et RIDDLE 1935, MAC PHAIL 1935.

(2) SELYE, COLLIP et THOMSON 1933, MAC PHAIL 1935, NELSON 1935, HOUSSEY 1935, HILL, TURNER, GOMEZ et UREN 1935.

Pour les uns il y a absence complète de lactation après la parturition (1).

Pour d'autres au contraire il y a une sécrétion lactée très transitoire après la parturition. SELYE, COLLIP et THOMSON l'ont observée chez le rat et la souris (1933), PENCHARZ et LYONS chez le cobaye (1934).

Nous envisagerons plus tard les discussions suscitées par ce point particulier.

Dans l'ensemble, d'ailleurs, les résultats des hypophysectomies confirment entièrement le rôle de l'antéhypophyse déjà établi par les travaux de STRICKER et GRUETER.

Il restait cependant à préciser l'individualité et la nature du principe actif anté-hypophysaire.

La Prolactine.

L'hormone galactogène de l'hypophyse a été isolée en 1933 par BATES et RIDDLE sous le nom de *prolactine*, par GARDNER et TURNER avec la dénomination de *galactine*.

Le principe actif ainsi individualisé était nettement distinct des autres hormones hypophysaires et ne possédait aucune activité gonadotrope, thyroïdienne, adrénotropique, mais il a une action sur la croissance et la régulation glucidique. Nous n'insisterons ni sur les propriétés physiques et chimiques ni sur les procédés de préparation et d'extraction de la prolactine bien exposés dans certaines publications (2).

Nous décrirons surtout les propriétés biologiques et physiologiques de l'hormone galactogène.

Cependant il importe de préciser que l'isolement de la prolactine est uniquement *biologique*, c'est-à-dire qu'on arrive

(1) ALLENS et WILES 1932 (chat), PENCHARZ et LONG 1933 (rat) BERGMAN 1934, NELSON 1935 (cobaye) MAC PHAIL 1935 (furet, chat), HOUSSAY 1935 (chienne)

(2) RIDDLE, BATES et DYKSHORN 1932-33, GARDNER et TURNER 1933, LYONS et CATCHPOLE 1933, MAC SHAN et TURNER 1935, BATES et RIDDLE 1935, ANSELMINO et HOFFMANN 1934, LYONS 1937.

à préparer des extraits anté-hypophysaires qui possèdent dans certaines conditions expérimentales une activité galactogène. Par contre au point de vue *chimique* la formule de la prolactine n'est pas connue, elle n'est pas obtenue cristallisée, on n'en pratique pas la synthèse. Ce n'est donc pas une hormone au sens propre du mot, mais un *complexe hormonal*. Il règne donc une certaine incertitude sur elle et cette absence d'isolement chimique ne permet pas de garantir qu'elle ne sera pas ultérieurement démembrée.

L'action de la prolactine sur la glande mammaire.

C'est l'action principale de la prolactine, celle qui permet de la définir : *La prolactine provoque la sécrétion lactée dans la glande mammaire déjà complètement développée, soit spontanément soit par administration d'hormones sexuelles femelles.*

Cette action s'observe même après castration, thyroïdectomie, section du sympathique ou des splanchniques.

Par contre l'action de la prolactine n'est pas constante après exérèse de l'hypophyse (1) et très fréquemment on n'obtient pas de sécrétion lactée. Cet échec, *a priori* paradoxal relève vraisemblablement du retentissement qu'exerce l'hypophysectomie sur la cortico-surrénale comme nous le verrons en étudiant le rôle de cette glande dans la lactation.

Quoiqu'il en soit l'action de la prolactine sur la sécrétion lactée est une *action primaire*, une action *directe* sur la glande mammaire comme l'a prouvé LYONS en injectant de la prolactine dans un seul galactophore et en obtenant une réponse localisée.

Indépendamment de cette influence sur la lactation la prolactine aurait pour certains auteurs une action sur le développement de la glande mammaire. Cette idée a surtout

(1) LYONS, CHAIKOFF et REICHERT 1933, MAC PHALL 1935, RIDDLE BATES et DYKSHORN 1933, SELYE COLLIP et THOMSON 1934, HOUSSAY 1935, NELSON et GAUNT 1936-37.

été défendue par LYONS et ses collaborateurs (1933-37). Chez la lapine vierge, pubère, ovariectomisée, il obtient par injections de prolactine un développement comparable à celui de la pseudo-gestation. Le résultat est le même chez le lapin mâle traité pendant un mois par la folliculine et chez le cobaye femelle ovariectomisé pendant l'œstrus. On pourrait donc provoquer le développement complet de la glande mammaire par la folliculine et la prolactine sans intervention de la progestérone. Les expériences initiales de CORNER (1930) sur les extraits antéhypophysaires avaient d'ailleurs donné des résultats comparables.

Il faut remarquer cependant que l'absence d'ovaires n'implique peut-être pas forcément l'absence de progestérone qui pourrait être produite en petites quantités par la cortico-surrénale.

Action de la prolactine sur la glande du jabot du pigeon.

Chez le pigeon, les parties latérales du jabot présentent de chaque côté de la ligne médiane une tache arrondie produite par l'épaississement de la muqueuse. Cette tache est surtout développée au moment de l'éclosion des jeunes, aussi bien chez le mâle que la femelle. A cette période elle sécrète un produit blanchâtre « le lait de jabot » qui sert à la nourriture des jeunes.

En 1931, RIDDLE et BRAUCHER montrent que la prolactine est active sur cette glande du jabot du pigeon et donnent ainsi une démonstration éclatante de l'hypothèse de Claude BERNARD qui assimilait ce phénomène à la lactation des mammitères. La prolactine provoque à la fois un *développement glandulaire* et des *phénomènes sécrétoires*.

Le développement de la glande se traduit macroscopiquement par un *épaississement* plus ou moins considérable de la muqueuse, par contre l'aire glandulaire ne change pratiquement pas de dimensions (BATES).

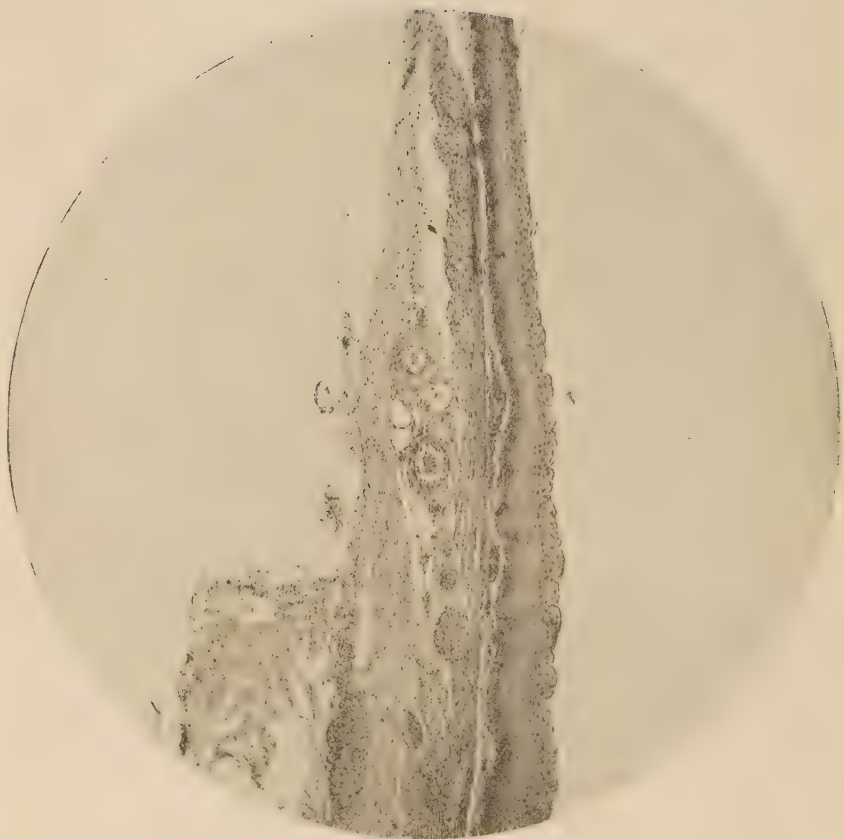


Fig. 1. — Coupe de la glande du jabot.
Pigeon normal

(Laboratoire de la Clinique Gynécologique de la Faculté)
(Cliché Institut Cancer Paris)



Fig. 2. — Coupe de la glande du jabot
Pigeon injecté à la Prolactine.

(Laboratoire de la Clinique Gynécologique de la Faculté)
(Cliché Institut Cancer Paris)

La prolifération cellulaire peut être facilement mise en évidence par la méthode à la colchicine (LEBLOND et ALLEN, 1937) qui bloque les mitoses en métaphase pour une assez longue période. Par cette méthode, LEBLOND et ALLEN observent une prolifération cellulaire importante, 48 heures après injection de prolactine. LAHR et RIDDLE la mettent en évidence dès la deuxième heure après injection de fortes doses.

Ce phénomène est capital, car il met en évidence l'*action de croissance* exercée par la prolactine et permet d'homologuer ce complexe hormonal aux autres *mitosines* d'origine antéhypophysaire (gonadotropes, thyrotropes, etc.).

Les phénomènes sécrétoires consistent en élaboration de « lait de jabot » absolument typique.

La prolactine agit même si le pigeon est hypophysectomisé, surrénalectomisé ou castré (RIDDLE, BATES et SCHOOLEY).

Le caractère direct de l'action de la prolactine sur la glande du jabot a été démontré par LYONS et PAGE (1935). L'injection *intra-cutanée* de prolactine au niveau du jabot n'entraîne qu'une réponse localisée à la région correspondante. Il s'agit donc bien d'une *réponse primaire* puisque la prolactine ne pénètre pas dans la circulation générale.

Ces deux actions de la prolactine sur la glande mammaire des mammifères et sur la glande du jabot du pigeon sont la base des *méthodes de titrage* destinées à doser la prolactine dans un extrait hypophysaire, le sang, les urines, etc...

LES MÉTHODES DE TITRAGE DE LA PROLACTINE

A. — *Les méthodes de titrage sur la glande mammaire* utilisent comme test le déclenchement de la sécrétion lactée sur une glande mammaire déjà préparée.

1. *Sur la lapine en pseudo-gestation* (GARDNER et TURNER, 1933).

On prélève une glande mammaire avant injection d'hormone pour vérifier son état de préparation et une deuxième glande après injection quotidienne pendant sept jours, pour observer la réponse de la glande. Celle-ci peut être classée dans une des catégories suivantes :

- pas de lactation
- + canaux remplis de lait, lobules non dilatés
- ++ tous les canaux et la plupart des lobules remplis de lait
- +++ tous les éléments glandulaires remplis de lait
- ++++ la glande gorgée de lait

Une unité est définie comme la quantité minima d'extrait, injectée pendant sept jours quotidiennement, donnant une réponse +++ ou ++++ chez des lapines en pseudo-gestation depuis 12 à 16 jours.

2) Sur le cobaye hystérectomisé. NELSON, 1934.

On opère sur un animal hystérectomisé entre le 40^e et le 45^e jour de la gestation, on l'observe pendant 4 jours pour s'assurer qu'il n'y a pas de lactation spontanée. On injecte le produit à titrer deux fois par jour pendant 7 jours.

L'unité est définie comme la plus petite quantité injectée permettant d'obtenir du lait par expression des mamelons.

B. — *Les méthodes de titrage sur la glande du jabot du pigeon.* — Ce sont les plus intéressantes en raison de leur indépendance absolue d'avec la fonction ovarienne.

BATES (1937) a analysé avec soin ces différentes méthodes de titrage et a précisé en particulier quelles étaient les variables dont dépend la réponse de la glande du jabot à la prolactine.

Pour une même dose de prolactine la réponse varie avec la durée du traitement, le nombre d'injections par jour, la concentration du produit, l'âge du pigeon, sa race, le

poids du corps. Certains éléments peuvent faire varier la réponse du simple au quintuple, il importe donc d'opérer dans des conditions *rigoureusement constantes*.

D'autre part, il y a des *variations individuelles* importantes, la réponse pouvant varier du simple au sextuple dans les races pures et plus dans les hybrides.

La seule façon de remédier à cet inconvénient consiste à faire un nombre suffisant de titrages.

1) *La méthode pondérale*. — RIDDLE, BATES et DYKSHORN 1933. Elle est *objective* et consiste à peser les deux glandes du jabot. Elle repose sur la loi suivante : chez des animaux de même race, de même poids corporel, dans les mêmes conditions d'injection l'*accroissement pondéral de la glande du jabot est directement proportionnel au logarithme de la quantité de prolactine utilisée*.

La courbe de croissance est donc une *exponentielle*, mais se réduit très simplement à une droite si on utilise une échelle logarithmique pour inscrire les doses de prolactine.

C'est cette méthode qui a été utilisée pour déterminer la standardisation internationale de la prolactine.

Pour effectuer le dosage il faut observer les conditions suivantes :

a) *genre de pigeon*.

— oiseaux impubères, 6 à 7 semaines après l'éclosion.

— sexe indifférent.

— race ou souches consanguines.

— avant de pouvoir utiliser une souche quelconque il convient de s'assurer, par divers dosages de prolactine, que la réponse du poids de jabot correspond à celles données par le tableau adjoint.

— Le poids corporel de la souche est un facteur important. La réactivité de souches ou de races d'oiseaux de poids différent peut être calculée par comparaison (Voir

le tableau adjoint pour la méthode de correction du poids).

b) *Mode opératoire.*

- injections intra-musculaires dans le muscle pectoral ;
- injection une fois par jour ;
- quatre injections ;
- volume de 0,3 à 0,5 mg par jour ;
- autopsie 24 heures après la dernière injection (96 heures après la première).

Incision médiane de la peau et de la paroi du jabot du bréchet à la tête, on débarrasse ensuite le jabot de son contenu et de la sécrétion lactée adhérente. Les deux poches latérales épaissies sont alors prélevées, la graisse est enlevée et l'on pèse ensemble les deux glandes.

Poids jabot (mg.) (*)	Unités	Poids jabot (mg.)	Unités	Poids jabot (mg.)	Unités
1.200	3,0	3.100	21,0	5.000	147
1.300	3,3	3.200	23,2	5.100	162
1.400	3,7	3.300	25,7	5.200	180
1.500	4,1	3.400	28,5	5.300	199
1.600	4,5	3.500	31,6	5.400	221
1.700	5,0	3.600	35,0	5.500	244
1.800	5,5	3.700	38,8	5.600	271
1.900	6,1	3.800	43,0	5.700	300
2.000	6,8	3.900	47,6	5.800	332
2.100	7,5	4.000	52,7	5.900	368
2.200	8,3	4.100	58,4	6.000	408
2.300	9,2	4.200	64,7	6.250	527
2.400	10,2	4.300	71,6	6.500	680
2.500	11,3	4.400	79,3	6.750	878
2.600	12,6	4.500	87,8	7.000	1.130
2.700	13,9	4.600	97,3	7.250	1.470
2.800	15,4	4.700	108,0	7.500	1.890
2.900	17,1	4.800	119,0	7.750	2.440
3.000	18,9	4.900	132,0	8.000	3.160

* Poids de contrôle moyen.

Le tableau ci-dessus peut être utilisé pour n'importe quelle souche ou race de pigeons, de n'importe quel poids corporel, à condition que les tests préliminaires montrent que la souche répond par l'augmentation normale du poids du jabot à des doses de plus en plus élevées.

Si la moyenne du poids corporel de la race des oiseaux diffère de 450 grammes, il faut faire les corrections suivantes : on corrige le poids du jabot, pour le ramener au poids de 450 grammes en multipliant le poids moyen du jabot trouvé par 450 divisé par le poids corporel moyen. Les unités correspondant à ce poids du jabot corrigé peuvent être lues sur le tableau. Diviser ce nombre d'unités par la quantité totale injectée, en cc. ou en mg., également ramenée au poids corporel de 450 gr., le quotient donne le nombre d'unités par cc. ou par mg.

La valeur obtenue n'est pas nécessairement l'unité standard, mais on peut l'y amener à l'aide d'un facteur racial approprié. *La valeur absolue dépend de la race ou souche de pigeons utilisés.* Les différents laboratoires ne peuvent effectuer les dosages comparatifs que s'ils utilisent la même souche d'oiseaux, ou bien s'ils échangent des échantillons de prolactine pour standardiser leurs souches.

2) *La méthode de la stimulation minima.*

MAC SHAN, THURNER 1936 (« 50 % response method »). C'est une méthode *subjective*, les glandes sont examinées par transillumination, le test utilise la présence de bandes parallèles de muqueuse épaissie.

L'unité est la « dose totale d'hormone pendant 4 jours qui cause une prolifération minime mais nette de (50 ± 11) % de 20 pigeons communs pesant (300 ± 40) gr. »

3) *La méthode d'injection locale* (LYONS et PAGE 1935). Elle présente une sensibilité considérable, repose sur la réponse localisée de la glande à l'injection *intra-cutanée* locale. On pratique une seule injection, l'autopsie 48 heures après, l'examen de la glande se fait à vue.

L'unité est la quantité minima donnant une réponse positive sur plus de 50 % des oiseaux impubères.

Par ce procédé on peut aussi comparer les effets de deux préparations différentes en injectant l'une à droite, l'autre à gauche (MAC QUEEN, WILLIAMS 1935, BURROWS et BIERLY 1936, REECE et TURNER 1936-37).

VALEUR DES DIFFÉRENTES UNITÉS EXPRIMÉES EN UNITÉS POIDS DU JABOT.

— *Méthodes sur la glande mammaire.*

lapin 60-120

cobaye normal 30-60

cobaye hystérectomisé 15-25.

— *Méthodes sur le jabot.*

stimulation minima 6-8

Poids du jabot 1.

Injection locale test de 48 H. 0,001 à 0,005

Injection locale test de 96 H. 0,0001.

ACTION DE LA PROLACTINE SUR LE MÉTABOLISME BASAL

La prolactine a une action calorigénique très marquée, elle a été décrite chez le pigeon par RIDDLE, SMITH, BATES, MORAN et LAHR.

A 30° (température critique), la prolactine augmente le métabolisme basal ; à une basse température (12-15°) elle l'abaisse. Cet effet est obtenu aussi bien sur les pigeons hypophysectomisés que sur les pigeons normaux.

Son mécanisme est inconnu mais ne comporte pas de stimulation du corps thyroïde ou de la cortico-surrénale (RIDDLE) car la cortine n'a pas cette action et d'autre part la prolactine agit de même chez l'animal thyroïdectomisé.

ACTION DE LA PROLACTINE SUR LE MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE

Deux expériences mettent en évidence et permettent de préciser cette action (YOUNG 1936).

— Lorsqu'on injecte de la prolactine à un lapin en état de jeûne on n'observe aucune modification de la glycémie.

— Lorsque l'animal a été préparé par plusieurs injections de prolactine et qu'on injecte 2 unités d'insuline par voie intraveineuse on n'observe pas d'hypoglycémie mais au contraire une *hyperglycémie*.

La prolactine ne semble donc pas provoquer la transformation du glycogène hépatique, mais faciliter grandement cette glycogénolyse amorcée par l'insuline.

ACTION ANTIGONADE ET DIMINUTION DE L'EXCRÉTION DE L'HORMONE HYPOPHYSIAIRE DE MATURATION FOLLICULAIRE.

L'action *antigonade* est très marquée chez les oiseaux des deux sexes.

Après injection de prolactine pendant 10 jours les *testicules* du pigeon adulte diminuent en poids, de 90 %. (RIDDLE, BAIES). C'est pratiquement la même modification qu'après hypophysectomie.

Sur l'*ovaire*, la production de corps jaunes est arrêtée, et ceux déjà présents disparaissent. Ces effets sont inhibés par l'administration simultanée de très petites quantités d'hormone de maturation folliculaire.

Chez les mammifères cette action est plus inconstante, cependant on a pu observer l'inhibition du cycle œstral par injections de prolactine chez la souris naine (DRESEL) et chez le rat (LAHR, RIDDLE).

Ces faits seraient imputables pour RIDDLE au blocage de la sécrétion d'hormone folliculotrope par la prolactine. Ils

expliqueraient peut-être l'aménorrhée de la grossesse et de la lactation, périodes pendant lesquelles on décèle de la prolactine dans le sang et dans les urines.

ACTION SUR L'INSTINCT MATERNEL

De toutes les hormones hypophysaires, seule la prolactine serait capable de provoquer l'apparition de l'instinct maternel chez les rates vierges (RIDDLE).

ACTION SUR LES VISCÈRES ABDOMINAUX. SPLANCHNOMÉGALIE.

Après injection de prolactine le foie des pigeons augmente considérablement de volume (RIDDLE, BATES). L'effet est le même sur l'intestin et le pancréas (BATES, RIDDLE, LAHR, SCHOOLEY). Il s'observe chez le pigeon normal et hypophysectomisé, on ne l'observe pas chez le rat.

Un extrait hypophysaire exempt de prolactine mais contenant vraisemblablement toutes les autres hormones hypophysaires est inactif.

A cette splachnomégalie s'associe chez le pigeon hypophysectomisé une augmentation très nette de l'appétit et de la soif.

ACTION SUR LA CROISSANCE CORPORELLE

La prolactine semble exercer une action importante sur la croissance de beaucoup d'animaux à sang chaud.

Chez les pigeons normaux ou hypophysectomisés l'administration de prolactine entraîne une *augmentation de poids* de 10 à 20 % en une semaine.

L'administration d'extraits pituitaires exempts de prolactine entraîne une *chute de poids* de 5 à 20 % par semaine.

Chez les mammifères les résultats sont variables ; chez la souris on note cependant une augmentation de poids et un

renforcement de l'action de l'hormone thyroïdienne sur la croissance.

Ces faits ont entraîné RIDDLE et SCHOOLEY à discuter l'individualité de l'hormone hypophysaire de croissance (EVANS).

Ils basent leur conviction sur un certain nombre de faits expérimentaux sur le pigeon hypophysectomisé.

— Après hypophysectomie l'intestin perd 15 % de sa longueur, 50 % de son poids, le foie et le pancréas perdent respectivement 20 à 60 % de leur poids.

— L'injection de prolactine empêche cette atrophie et permet un accroissement pondéral de l'animal de 3 grammes par semaine.

— Un extrait hypophysaire total agissant aussi sur la croissance des autres endocrines a une action plus marquée sur l'intestin et ses annexes, l'accroissement pondéral est de 5 grammes par jour.

— Un extrait hypophysaire sans prolactine permet une atrophie considérable des organes digestifs, et une chute du poids corporel.

Au total il semble donc que la croissance corporelle ne résulte pas de l'action d'une unique hormone de croissance hypophysaire, mais de l'action *synergique* de plusieurs hormones agissant chacune sur une région déterminée. RIDDLE dit d'ailleurs n'avoir jamais observé d'hormone dite de croissance qui soit exempte de prolactine et d'hormone thyroïdienne.

La prolactine apparaît ainsi comme une des multiples *mitosines* d'origine hypophysaire, avec une spécificité d'action bien moins étroite que celle qu'on lui avait assignée tout d'abord. Ceci cadre d'ailleurs avec le fait qu'on trouve de la prolactine dans l'hypophyse de toutes les classes de vertèbres (poissons, etc.).

Si nous insistons sur ces notions, c'est qu'elles nous semblent présenter une importance considérable pour la compréhens-

sion de la physiologie de la glande mammaire. En effet, elles éloignent nettement celle-ci des corrélations génito-mammaires qui ont constitué pendant longtemps l'ensemble des connaissances sur le déterminisme physiologique de la glande mammaire.

MÉCANISME DE LA SÉCRÉTION DE LA PROLACTINE

ORIGINE DE LA PROLACTINE

Un certain nombre d'auteurs ont tenté d'élucider le lieu d'origine exact de la prolactine. L'étude histologique de l'antéhypophyse pendant la grossesse et la lactation permet dans une certaine mesure de résoudre ce problème. Pendant la grossesse l'hypophyse antérieure présente une réaction chromophile intense due à l'infiltration des cordons hypophysaires par de nombreuses cellules éosinophiles. A la parturition les cellules chromophiles de gestation disparaissent en se transformant en cellules chromophobes (SELYE, COLLIP et THOMSON; SELYE et MAC KEOWN 1933-34). Cette chromophobie est caractéristique de l'*hypophyse en lactation*, en effet elle disparaît immédiatement si la montée laiteuse n'est pas suivie de l'évacuation du lait, elle persiste au contraire tant que dure la lactation (COLLIN et FLORENTIN 1934).

COLLIN et FLORENTIN admettent que le principe chromophile emmagasiné dans les cellules hypophysaires au cours de la gestation est excrété dès les premières heures du post-partum et représente le principe lactogénique de l'hypophyse.

De même RIDDLE et BATES pensent que *ce sont vraisemblablement les cellules éosinophiles qui donnent naissance à la prolactine.*

LE CONTENU DE L'HYPOPHYSE EN PROLACTINE ET SES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

REECE et TURNER (1936) ont bien étudié ce point particulier chez le rat.

Normalement l'hypophyse contient une dose appréciable de prolactine, l'hypophyse de la rate femelle impubère en contient trois fois plus que celle du rat mâle impubère. Cette quantité augmente avec la croissance.

Pendant la gestation le taux de prolactine commence par diminuer et atteint la moitié du taux normal au 12^e jour. Il augmente ensuite et devient normal au 21^e jour. Il est maximum 48 heures après la mise bas, deux fois le taux normal.

Il diminue ensuite pendant la lactation, mais reste toujours supérieur à celui des femelles normales.

LES INFLUENCES AGISSANT SUR LA SÉCRÉTION DE LA PROLACTINE

On peut étudier ces influences par la simple observation des variations de la sécrétion lactée, par l'expérimentation en étudiant l'effet de certaines influences sur la sécrétion lactée, l'aspect histologique de l'hypophyse, son contenu en prolactine.

Action de la folliculine.

— la folliculine a une action inhibitrice sur la sécrétion lactée ; ce fait a été observé par de nombreux auteurs par l'injection de folliculine à des animaux en lactation (1).

— par contre la suppression brutale d'un traitement

(1) DE JONGH 1933, SMITH et SMITH 1933, FREMERY 1934, ROBSON 1935, ANSELMINO et HOFFMAN 1936, FOLLEY 1936, NELSON 1937.

folliculinique, l'ovariectomie peuvent déclencher la sécrétion lactée.

— L'injection de folliculine chez des animaux normaux provoque un *virage éosinophile* de l'hypophyse qui prend son aspect typique de grossesse (BARIECKI 1928, WEIS 1934).

— L'injection de folliculine augmente la teneur de l'hypophyse en prolactine, par contre l'ovariectomie la diminue nettement.

Ces faits permettent d'élucider dans une certaine mesure le rôle de la folliculine dans le mécanisme de la sécrétion lactée. Elle semble augmenter l'élaboration de la prolactine par les cellules hypophysaires, mais par contre empêcher son excrétion et sa libération.

Ce *blocage* folliculinique de la prolactine permet de saisir l'importance du rôle de l'hypofolliculinie de la gestation et de sa suppression brusque au moment de la parturition.

NELSON (1937) pense qu'indépendamment de ce blocage il y a aussi une action directe sur la glande mammaire. Il s'appuie sur l'expérience suivante : chez un animal *hypophysectomisé* l'injection simultanée de prolactine et de folliculine ne provoque pas de sécrétion lactée ; celle-ci se déclenche dès qu'on cesse la folliculine.

Action de la testostérone.

La testostérone a une action inhibitrice sur la lactation comme l'a vérifié ROBSON (1937) sur la souris à la dose de 0,1 mmgr. de propionate de testostérone par jour.

Action de la thyroxine.

L'influence du corps thyroïde sur la lactation est diversement appréciée.

Un certain nombre de travaux tendent à prouver que la sécrétion thyroïdienne favorise la sécrétion lactée, GRAHAM

(1934) en particulier a obtenu une diminution considérable de la sécrétion lactée chez la vache par thyroïdectomie, et une augmentation au contraire par l'administration de thyroxine.

REECE et TURNER observent après injection de thyroxine une diminution du taux de la prolactine dans l'hypophyse, MAC QUEEN WILLIAMS obtient le même résultat par thyroïdectomie.

L'influence des facteurs nerveux.

Celle-ci a pu être mise en évidence par l'étude minutieuse du fait suivant d'observation courante : *la succion du mamelon par les jeunes favorise la sécrétion lactée, la cessation entraîne le déclin de cette sécrétion.*

Cette découverte est due essentiellement aux nombreuses expériences de SELYE, COLLIP et THOMSON et de SELYE et MAC KEOWN (1934).

— L'excitation mécanique du mamelon produit chez le rat et la souris non gravides un état de pseudogestation avec développement complet de la glande mammaire et même lactation si cette influence s'exerce suffisamment longtemps.

— Pendant la lactation, si on sectionne les mamelons et si en même temps on extrait le lait des canaux galactophores à l'aide d'une pompe, la sécrétion s'arrête. D'autre part, si on lie les canaux galactophores et qu'on laisse les petits téter, la sécrétion persiste. C'est donc bien la succion et non l'évacuation du lait qui favorise la sécrétion.

— Cette action n'est pas locale car si on sectionne certains mamelons et non d'autres, toutes les mamelles continuent à sécréter.

On peut donc conclure avec SELYE, COLLIP et THOMSON, SELYE et MAC KEOWN qu'il y a là *un arc réflexe à centre*

hypophysaire dont la voie centripète est nerveuse, la voie centrifuge humorale (prolactine).

— *La voie centripète nerveuse du réflexe* restait à préciser.

— Elle n'est pas *sympathique* comme le prouve l'inefficacité de l'extirpation du plexus hypogastrique et du ganglion mésentérique inférieur (REIN 1930) du ganglion cœliaque (BUSCH) ou du système sympathique en totalité (CANNON et BRIGHT 1931, BACQ 1932, BROUHA 1932).

— INGELBRECH (1935) a démontré qu'elle passait par l'axe *cérébrospinal*. En sectionnant la moelle entre la dernière dorsale et la 1^{re} lombaire chez des rates lactantes on provoque l'anesthésie des mamelons inférieurs. Si on recouvre d'un corset de leucoplaste les mamelons sensibles, la sécrétion se tarit, les jeunes meurent.

Si on laisse découvert un seul mamelon sensible, toutes les mamelles sécrètent, les petits se développent normalement.

L'effet sur l'hypophyse de la succion du mamelon a été étudié en se basant sur la teneur en prolactine de l'hypophyse et sur son aspect histologique.

— DESCLIN (1936) a étudié les hypophyses de rates castrées après mise bas, les unes allaitant, les autres non. Il conclut que *l'excitation continue des terminaisons nerveuses du mamelon* suffit à déterminer des modifications histologiques de l'hypophyse et l'empêche en particulier de prendre l'aspect d'hypophyse de castration.

— REECE et TURNER (1936-37) ont montré chez le rat que le stimulus nerveux de la succion du mamelon entraîne une baisse notable du taux de la prolactine dans l'hypophyse. Celui-ci est trois fois moins élevé que chez les rates qui n'ont pas allaité après la mise bas.

B. — LE RÔLE DE L'HYPOPHYSE DANS LE DÉVELOPPEMENT
DE LA GLANDE MAMMAIRE

Un certain nombre de faits permettent de penser que l'hypophyse joue un rôle dans le développement de la glande mammaire.

— *L'hypophysectomie entraîne une atrophie rapide de la glande mammaire et des mamelons.*

Pratiquement on n'en trouve plus trace une à deux semaines après hypophysectomie chez le rat.

Cette atrophie est infiniment plus intense et plus rapide que celle qui suit la castration. L'hypophysectomie semble donc agir par un autre mécanisme que la simple suppression de l'activité gonadotrope.

— *Les effets de l'hypophysectomie sur le développement expérimental de la glande mammaire.*

L'analyse des effets de la folliculine et de la progestérone sur la glande mammaire après hypophysectomie devaient permettre de voir si ces hormones agissaient sur la glande directement ou seulement par l'intermédiaire de l'hypophyse. Les premières expériences faites dans ce sens permirent d'observer que la glande mammaire des animaux hypophysectomisés répondait normalement à l'injection d'hormones ovariennes (1).

Par contre tous les travaux récents s'accordent pour admettre qu'il n'y a aucune réponse de la glande mammaire à la folliculine chez les animaux hypophysectomisés (2).

Les résultats des premiers expérimentateurs s'expliquent peut-être par des hypophysectomies incomplètes.

— *Présence d'une « hormone mammogénique » dans le lobe antérieur de l'hypophyse.*

(1) RUINEN 1932, FREUD et de JONGH 1935 sur le rat ; ASDELL et SEIDENSTEIN 1935 sur le lapin ; NELSON 1935 sur le cobaye.

(2) SELYE et COLLIP 1936, REECE, TURNER et HILL 1936, ASTWOOD, GESCHICKTER et RAUSCH 1937 sur le rat ; GOMEZ, TURNER, GARDNER et HILL 1937 sur la souris ; LYONS et PENCHARZ sur le cobaye.

GOMEZ et TURNER (1938) ont fait une série d'expériences pour mettre en évidence la présence dans le lobe antérieur de l'hypophyse d'un principe agissant directement sur le développement de la glande mammaire (mammogenic hormone).

L'injection de 50 mgr. de lobe antérieur d'hypophyse d'animal gravide pendant 25 jours produit chez les lapines et les rats femelles castrées un développement de la glande mammaire analogue à celui de la gestation.

Ce principe mammogénique est entièrement différent de la prolactine, car des hypophyses d'animaux non gravides et contenant de grosses quantités de prolactine n'ont aucun pouvoir sur le développement mammaire et d'autre part l'injection de prolactine, même à des doses considérables, n'a également aucune action.

GOMEZ et TURNER pensent qu'il y a probablement deux hormones mammogéniques, le facteur de croissance canaliculaire qui serait stimulé par la folliculine et le facteur de croissance lobulo-alvéolaire qui serait sous la dépendance de l'association folliculine-progestérone.

Par contre il faut noter que dans ces expériences les mamelons des animaux injectés sont restés infantiles ce qui confirme l'action directe de la folliculine sur le mamelon.

C. — LE RÔLE DE LOBE POSTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE

Le rôle de la post-hypophyse est encore discuté.

L'opinion généralement admise est qu'elle n'a aucun rôle dans la lactation comme l'ont établi un certain nombre d'expériences de destruction du lobe postérieur de l'hypophyse (SMITH 1932, HOUSSAY 1935) ou d'injection d'extraits post-hypophysaires (TURNER et SLAUGHTER 1930).

Certains auteurs estiment par contre que le lobe postérieur a un pouvoir lactogénique (FAUVET 1932, LYONS 1937).

Surrénales et glande mammaire.

En 1931 CARR montre que la *surrénalectomie interrompt la lactation* chez le rat ; l'injection d'un extrait cortico-surrénal permettant de maintenir les animaux en vie ne permet pas la lactation.

La répétition de cette expérience par différents auteurs (1) donne des résultats variables mais cependant la plupart s'accordent pour admettre que la lactation est arrêtée ou considérablement diminuée.

L'interprétation de ce fait a été faite de deux façons différentes :

— Pour certains il y aurait une hormone cortico-surrénale différente de la cortine et possédant une action sur la lactation la *cortilactine*.

— Pour d'autres les troubles de la lactation après surrénalectomie relèveraient uniquement du trouble profond apporté au métabolisme de l'eau et du sel.

GAUNT et TOBIN (1936) ont donné une démonstration de cette théorie : chez le rat surrénalectomisé de petites doses de cortine ne permettent pas la lactation, seules de très grosses doses sont efficaces. Par contre de très petites doses agissent lorsqu'elles sont associées à l'adjonction de sel dans les aliments.

LEVENSTEIN (1937) a pu reproduire l'aspect histologique de la glande mammaire après surrénalectomie par la simple privation d'eau.

En somme un animal déshydraté ne peut pas allaiter.

Quoiqu'il en soit cette influence de la surrénale permet d'expliquer certains échecs de la prolactine pour provoquer la lactation chez des animaux hypophysectomisés alors que les extraits non purifiés sont efficaces (hormone surrénoprotrope).

(1) GAUNT 1933, SWINGLE et PFIFFNER 1932, BROWNELL, LOCKWOOD et HARTMANN 1933, HOUSSAY, 1935.

Le rôle de l'utérus et du placenta.

Le placenta et l'utérus ont longtemps été considérés comme des facteurs influençant le développement et la fonction de la glande mammaire. Rappelons à ce propos la conception de la « glande myométriale » échafaudée par ANGEL et BOUIN pour expliquer la sécrétion lactée. Actuellement on n'accorde plus guère d'importance au rôle de l'utérus. Par contre pour le placenta il faut noter que c'est là l'origine d'une quantité considérable de folliculine au cours de la gestation. Il joue donc un rôle important dans le développement de la glande et dans le mécanisme régulateur de la sécrétion de prolactine par l'hypophyse.

En outre, SELYE, COLLIP et THOMSON (1934) accordent un rôle important à la brusque déplétion de l'utérus lors de la parturition dans le déclenchement de la montée laiteuse, en se basant sur les faits suivants :

Chez des rates hypophysectomisées dans la deuxième moitié de la gestation une sécrétion lactée s'observe pendant quelques heures après la mise bas.

Par contre, si on extrait les fœtus par césarienne et qu'on remplit l'utérus par de la paraffine on n'observe pas de lactation.

DESCLIN et INGELBRECHT (1938) ont répété ces expériences en remplaçant les fœtus extraits par césarienne par un nombre égal de modèles en paraffine de même taille. La montée laiteuse s'est effectuée normalement.

CONCLUSIONS

Trois hormones sont nécessaires pour provoquer expérimentalement le développement et la fonction glandulaire mammaires : deux hormones ovariennes, la folliculine et la progestérone, une hormone anté-hypophysaire, la prolactine.

Ces trois hormones doivent non seulement se succéder mais aussi s'associer dans des conditions particulièrement complexes.

— la progestérone n'est active que si elle est précédée par la folliculine et associée à elle.

— la prolactine n'agit que si la glande a subi l'action convenable des hormones ovariennes. Inversement son action est inhibée par la folliculine.

— les hormones ovariennes semblent sans action chez l'animal hypophysectomisé.

On peut donc parler de *tri-réceptivité conditionnelle* de la glande mammaire à ces trois hormones. Dans ce mécanisme compliqué l'hypophyse joue un rôle primordial, pas encore complètement élucidé, mais qui semble déjà reléguer au deuxième plan l'influence ovarienne.

La complexité de la physiologie mammaire est encore accrue quand on songe à la nature du produit sécrété : le lait. Celui-ci constitue en effet un régime alimentaire équilibré du point de vue glucidique, lipidique, protidique et aussi vitaminiq. Le métabolisme de toutes ces substances, les influences hormonales qui y président, nous sont pratiquement inconnues et il y a là encore tout un côté de la physiologie mammaire qui nous échappe.

III. — LA PRODUCTION EXPÉRIMENTALE DE LÉSIONS DYSTROPHIQUES DE LA GLANDE MAMMAIRE

Un certain nombre de faits sont actuellement acquis concernant la production expérimentale des dystrophies mammaires.

1) LE RÔLE DE L'OVAIRE. — L'INJECTION DE FOLLICULINE PENDANT UNE PÉRIODE PROLONGÉE OU A FORTES DOSES REPRODUIT DES LÉSIONS DYSTROPHIQUES TYPIQUES.

Les premiers, GOORMAGHTIGH et AMERLINCK, en 1930, ont produit une *dilatation canaliculaire* et des *formations adénomateuses* chez la souris recevant de petites doses de folliculine pendant plusieurs mois. LACASSAGNE (1932), reprenant ces expériences a provoqué la dilatation des galactophores, la formation de kystes, avec prolifération intense de l'épithélium de revêtement, et une sclérose conjonctive. BURROWS, en 1935, obtient aussi chez la souris par un traitement folliculinique continu la formation de grappes d'acini et de *kystes*, une *hyperplasie épithéliale* et une *prolifération conjonctive*. MAC DONALD (1936) a provoqué chez la lapine une dilatation des canaux avec formation de *papillomes* saillants dans la cavité canaliculaire.

HEROLD et EFFKEMANN (1936) chez le rat ont reproduit expérimentalement des lésions analogues à celles de la maladie de Reclus avec des *kystes à épithélium pâle*.

Récemment ASTWOOD et GESCHICKTER (1938) chez le rat en injectant des doses de folliculine variant de 200 micro-

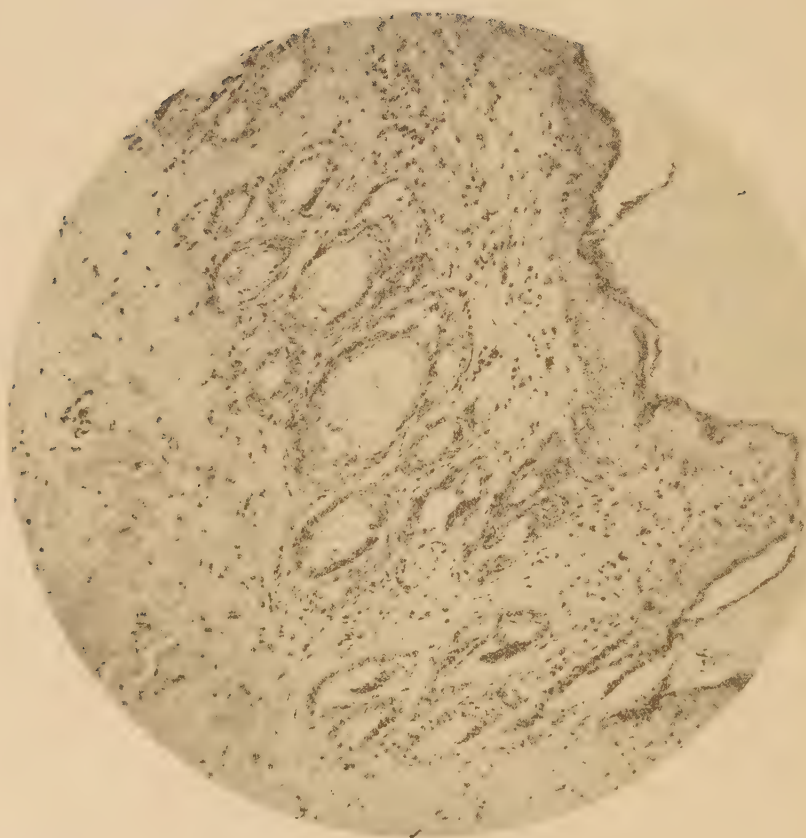


Fig. 3. — Glande mammaire normale de cobaye (grossissement : 140)

(Cliché Institut Cancer Paris)

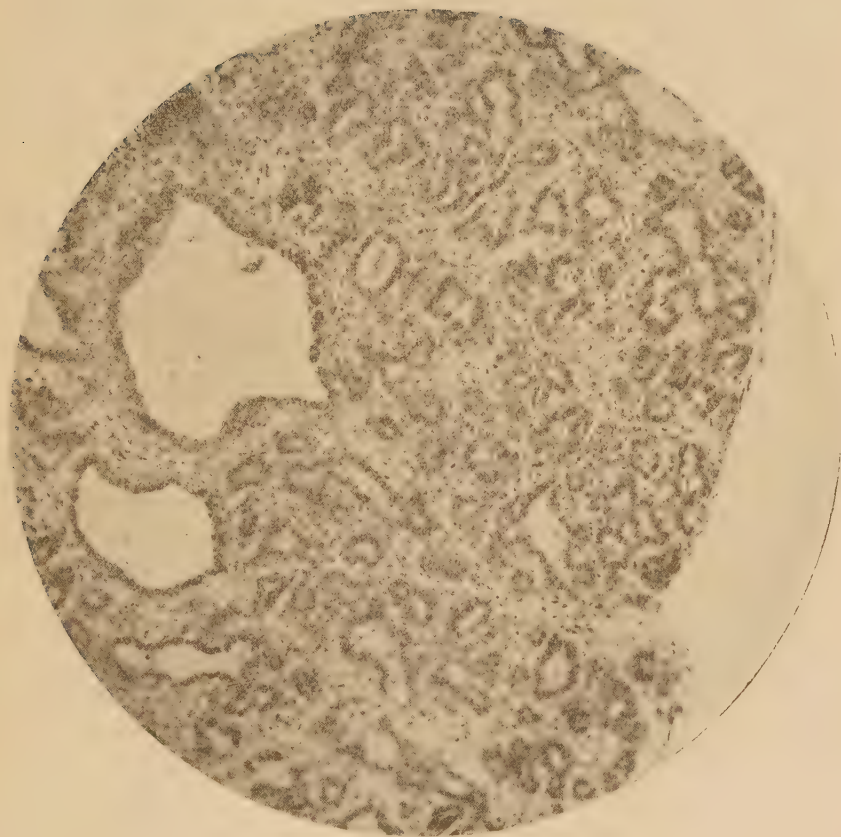


Fig. 4. — Glande mammaire de cobaye ayant reçu 5 mgr de folliculine en un mois
(grossissement : 140)

(Cliché Institut Cancer Paris)

grammes par jour à 100 microgrammes par semaine ont pu obtenir des aspects pathologiques variés : fibro-adénomatose simple, fibro-adénomatose kystique, végétations intrakystiques, fibrose péri-canaliculaire, grands kystes analogues au kyste solitaire du sein.

Les lésions obtenues sont variables non seulement suivant la dose de folliculine injectée mais aussi pour une même dose suivant l'animal récepteur et suivant les différents points de la glande. Cette variabilité d'effet permet déjà d'entrevoir à côté de l'importance de la perturbation hormonale celle du *terrain* sur lequel elle s'exerce.

D'autre part ASTWOOD et GESCHICKTER ont observé que la folliculine ne produit aucune lésion dystrophique si par l'injection préalable d'hormone gonadotrope avec formation de corps jaunes persistants et pseudo-gestation on a provoqué un développement de la glande mammaire analogue à celui de la première partie de la gestation. Ce fait est à rapprocher de la rareté de la maladie de Reclus chez les femmes ayant eu récemment des enfants, et de l'influence heureuse exercée sur ces lésions par la gestation et la lactation.

Personnellement, nous avons examiné les glandes mammaires d'un lot de cobayes femelles soumises au Laboratoire de Physiologie de la Faculté à un traitement folliculinique intense par notre ami J. CAUCHOIX en vue de son travail sur la fibromatose (*Thèse*, Paris 1939). Les animaux recevaient des injections hebdomadaires de 1 ou de 5 milligrammes de benzoate de dihydro-folliculine, la durée totale du traitement étant de 1 à 6 mois.

Chez tous les animaux nous avons observé du point de vue macroscopique :

— un accroissement mamelonnaire considérable pouvant atteindre 4 à 5 millimètres environ.

— une augmentation de volume de la glande.

L'examen histologique a montré des aspects variables :

— tantôt on observe un développement glandulaire analogue à celui qu'on observe au cours de la gestation.

— tantôt au contraire la glande est nettement dystrophique, l'hyperplasie de l'épithélium mammaire s'accompagne de dilatations canaliculaires et de cavités kystiques. Certaines de ces cavités sont remplies par du liquide de sécrétion, l'épithélium qui les borde est normal sans métaplasie idrosadénoïde.

Le type réalisé semble sans relations avec les doses de folliculine injectée.

Dans aucun cas nous n'avons observé de prolifération conjonctive.

2) L'INFLUENCE DU FACTEUR NERVEUX.

— INGLEBY, en 1932, a pu provoquer l'apparition de lésions mammaires hyperplasiques et kystiques en soumettant des rates femelles à des coïts répétés avec des mâles vasectomisés.

— Malgré les difficultés d'interprétation de ces expériences il semble que le facteur nerveux y joue un rôle important car les modifications mammaires consécutives à l'excitation du col ne se produisent pas si on a simplement sectionné le sympathique abdominal (HATERIUS, VOGT). D'autre part on sait que l'excitation du col provoque des modifications cellulaires à la fois au niveau des ganglions cervicaux sympathiques et du lobe antérieur de l'hypophyse.

3) LE RÔLE DU TERRAIN

HEIMAN et KREHBIEL (1936) ont essayé de préciser le rôle du terrain sur lequel évoluent les lésions dystrophiques en transplantant des fibro-adénomes sur des rats de sexe et d'âge différents.

La tumeur se remanie et prend un aspect différent suivant les individus : chez l'animal impubère le transplant perd sa structure glandulaire et devient un *fibrome* ; chez les jeunes femelles pubères la prolifération est *plus fibroblastique qu'épithéliale*, chez les femelles adultes c'est essentiellement une *hyperplasie glandulaire* avec tendance à la formation de *kystes*, enfin chez les vieilles femelles il se développe un *papillome* intra-canaliculaire ou une *fibro-adénomatose* diffuse avec papillomes à partir de l'adéno-fibrome transplanté.

DEUXIÈME PARTIE

ESSAI D'INTERPRÉTATION CLINIQUE DES NOTIONS ACQUISES PAR L'EXPÉRIMENTATION

Les faits cliniques permettant de juger l'importance des influences hormonales sur la glande mammaire chez la femme, sont beaucoup plus imprécis que les faits expérimentaux qui ont permis de les démontrer chez l'animal.

La séméiologie même de la glande mammaire ne pourra être très précise que lorsque sa physiologie sera parfaitement connue.

I. — LE CYCLE MAMMAIRE CHEZ LA FEMME

Le premier, ROSENBERG (1922) a étudié cette question. Il conclut qu'il existe un *cycle mammaire* extrêmement bien tranché, caractérisé par des modifications parallèles du tissu épithélial et du stroma conjonctif, et parfaitement superposable au cycle de l'endomètre. Il donne le schéma suivant :

— pendant l'intermenstruum (du 9^e au 17^e jour du cycle environ) la glande est au repos, des galactophores grands ou moyens sont très espacés dans un stroma fibreux.

— pendant le prémenstruum (la huitaine de jours qui précèdent les règles) les canaux prolifèrent, leurs extrémités se renflent en acini typiques, le tissu conjonctif péri-canali-

culaire (le manteau de BERKA) se différencie nettement, il est lâche, œdémateux, riche en cellules.

— pendant la période menstruelle le processus néoformateur s'arrête, l'hypertrophie mammaire régresse, les vésicules terminales disparaissent, le tissu conjonctif du manteau s'atrophie.

— pendant la période post-menstruelle la régression continue, l'arborisation canaliculaire disparaît progressivement pour ne plus laisser finalement que quelques galactophores grands ou moyens épars dans le stroma glandulaire.

Le travail de ROSENBERG a suscité un certain nombre de recherches dont les résultats ne sont pas toujours concordants.

Tous les auteurs cependant sont d'accord pour admettre les *modifications cycliques du stroma intra-lobulaire*, œdème, congestion, infiltration lympho-plasmocytaire pré-mensuels, transformation fibreuse post-menstruelle.

Par contre les opinions sont extrêmement variables en ce qui concerne la *prolifération cyclique de l'épithélium*.

Certains confirment entièrement les conclusions de ROSENBERG (1).

A l'opposé d'autres nient complètement toute modification cyclique du tissu épithélial; ce que ROSENBERG aurait pris pour des phénomènes de prolifération ne serait que le simple gonflement de ces conduits résultant de l'œdème prémenstruel du stroma lobulaire (2).

Entre ces deux résultats extrêmes un certain nombre d'auteurs ont bien observé les phénomènes de prolifération épithéliale prémenstruelle avec phénomènes sécrétoires, mais n'ont pas constaté la régression complète de ces éléments dans la période post-menstruelle (3).

(1) LOESCHKE 1925, LUCHSINGER y CENTANO 1927, SCHULTZE 1933, LEWIS et GESCHICKTER 1934.

(2) DIECKMANN 1925, DIETRICH 1925, MOSKOWICZ 1926, KUCKENS 1929, TAYLOR 1936.

(3) POLANO 1924, SEBENING 1925, BERBERICH et JAFFE 1925, MAX ERNST 1925, PALLOT 1935.

En effet deux faits paraissent *a priori* pouvoir être objectés à la théorie de ROSENBERG.

D'une part, on comprend mal comment pendant la courte période du post-menstruum toute l'arborisation épithéliale édifiée peut disparaître, se résorber ou s'éliminer. Si une telle modification s'explique aisément au niveau de l'utérus par l'élimination de l'endomètre il n'en est pas de même pour la glande mammaire.

D'autre part, si la conception de ROSENBERG était exacte l'aspect histologique d'une glande mammaire à quelque moment que ce soit serait remarquable par son homogénéité. Or il n'en est rien, bien au contraire, suivant les plages examinées l'aspect de la glande varie de façon considérable.

J. GRYNFELT (1936) fait une hypothèse qui permet peut-être de répondre à ces deux objections. Il pense qu'à chaque phase prémenstruelle il y a une poussée de prolifération épithéliale, mais que la régression des éléments néoformés s'étage sur un temps beaucoup plus long que la période postmenstruelle. Dans une glande à la période prémenstruelle on trouverait donc ainsi des éléments en voie de prolifération et d'autres au contraire à différents stades de régression.

Cette conception cadre à la fois avec ce qu'on sait de la prolifération de l'épithélium mammaire sous les influences hormonales et avec les variations d'aspect histologique de la glande suivant les plages examinées.

II. — L'EFFET DES INJECTIONS HORMONALES SUR LA LA GLANDE MAMMAIRE DE LA FEMME

— *L'effet de la folliculine* est variable suivant l'âge du sujet (R. MORICARD).

— Chez la femme adulte les traitements folliculiniques ne donnent que peu de modifications mammaires.

— Chez la fillette MORICARD a obtenu un développement mamelonnaire et canaliculaire important au cours du traitement par la folliculine d'une vulvo-vaginite gonococcique.

Par contre, l'action de la progestérone est pratiquement inconnue, la prolactine est utilisée en thérapeutique mais bien souvent inactive.

III. — ANALYSE DES FACTEURS HORMONAUX DANS LES ÉTATS DYSTROPHIQUES

L'étude des malades atteintes de dystrophies mammaires permet de recueillir un certain nombre de faits intéressants. Si quelques-uns sont précis et susceptibles d'entraîner des déductions importantes, beaucoup par contre restent pratiquement impossibles à interpréter, on ne peut que les enregistrer et les garder en attente, à l'état de faits bruts dans l'état actuel de nos connaissances.

Nous envisageons ces différents faits cliniques suivant leur relation avec le facteur ovarien, le facteur hypophysaire, le facteur nerveux.

ÉTATS DYSTROPHIQUES MAMMAIRES ET FONCTION OVARIENNE

1) ² *L'absence d'hyperfolliculinie au cours des dystrophies mammaires.*

Nous avons pu mettre en évidence cette absence d'hyperfolliculinie par l'exploration cyto-hormonale au cours d'une maladie de RECLUS.

OBSERVATION. — La malade âgée de 46 ans a été opérée 4 ans auparavant d'un kyste solitaire du sein gauche par le Pr LÉ-NORMANT.

L'examen des seins révèle une maladie de Reclus bilatérale typique, la malade souffre de poussées douloureuses prémenstruelles.

De plus, depuis 4 mois sont apparues des métrorragies : la malade est bien réglée tous les 28 jours pendant 4 ou 5 jours, mais 5 ou 6 jours après les règles, petites pertes de sang rouge durant 1 jour ou 2.

Pendant le dernier mois ces métrorragies de courte durée se sont reproduites à 4 ou 5 reprises. Ces symptômes s'accompagnent de douleurs dans la fosse iliaque droite.

Antécédents : pas d'enfant, une fausse couche.

Au toucher vaginal, col normal, corps utérin petit, ovaire gauche normal. A droite : masse du volume d'une petite mandarine arrondie, lisse, régulière, rénitente, mobile, très sensible à la pression, très vraisemblablement ovaire droit kystique.

L'association maladie de Reclus, métrorragies, ovaire kystique, nous paraît particulièrement intéressante.

Exploration cyto-hormonale :

Le 12 juin 1937 (dernières règles : 19 mai ; biopsie pré-menstruelle) aspect folliculino-lutéinique typique.

Le 22 juin 1937 (Dernières règles le 14 juin : biopsie post-menstruelle) aspect folliculinique typique.

Le 1^{er} juillet 1937 (biopsie inter-menstruelle) aspect folliculinique typique.

Le 9 juillet 1937 (biopsie prémenstruelle) aspect folliculino-lutéinique typique.

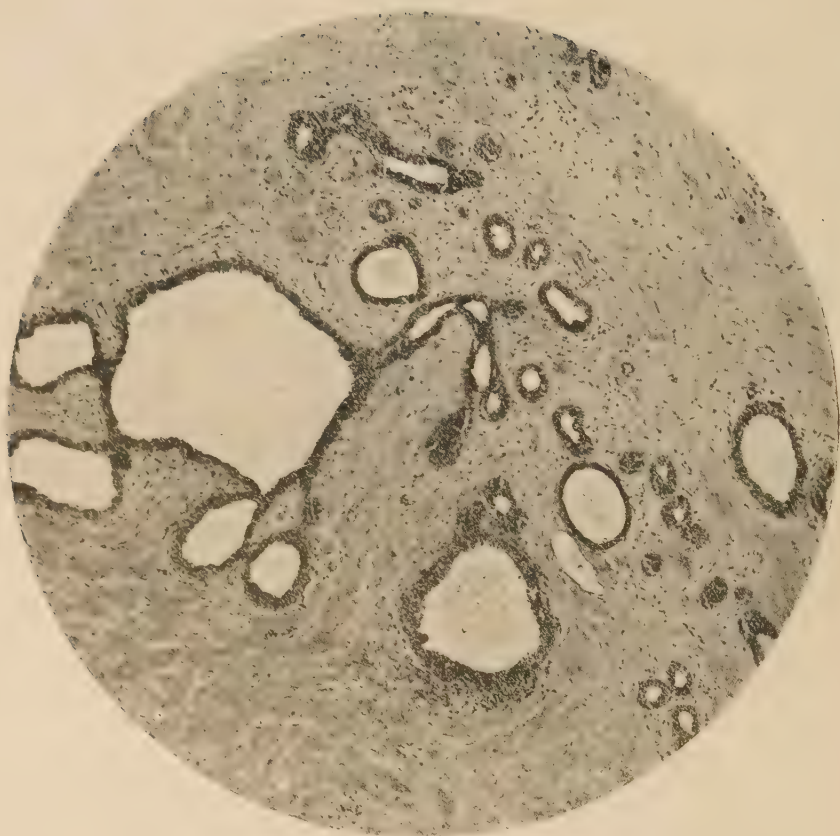


Fig. 5. — Maladie kystique de Reclus
(Cliché Institut Cancer Paris)

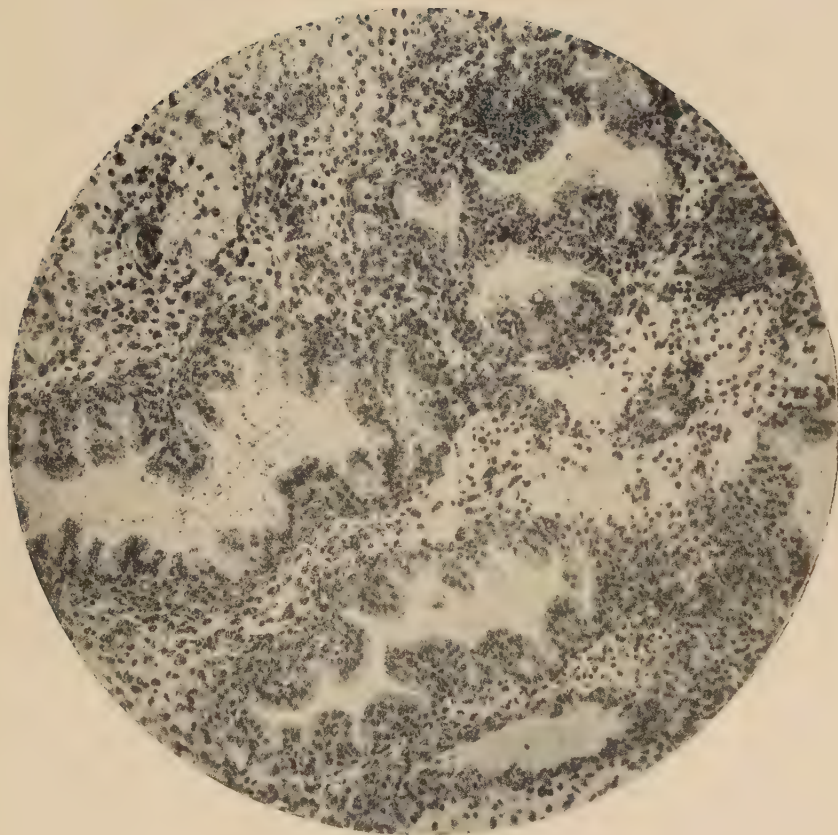


Fig. 6. — Endomètre d'une malade présentant une maladie kystique de Reclus (fig. 5), au 20^e jour du cycle menstruel.

(Cliché Institut Cancer Paris)

Cette observation montre donc incontestablement l'absence de troubles de sécrétion ovarienne et en particulier l'absence d'hyperfolliculinie au cours d'une maladie de RECLUS typique.

Il faut d'ailleurs remarquer à ce propos que la constatation clinique de troubles des règles ne permet de tirer aucune conclusion sur la fonction ovarienne en raison de notre ignorance actuelle sur le mécanisme de la menstruation. Une sécrétion ovarienne normale peut s'accompagner de troubles des règles et inversement des menstruations régulières peuvent être associées à une fonction ovarienne perturbée (menstruations folliculiniques).

Récemment TAYLOR (1936) examinant 31 malades atteintes de dystrophies mammaires n'a trouvé que 2 hyperplasies kystiques de l'endomètre révélatrices de l'hyperfolliculinie.

2) *L'absence de dystrophies mammaires au cours des syndromes d'hyperfolliculinie.*

Au cours des tumeurs de la granulosa (J. VARANGOT 1937) on ne décèle pas de modifications mammaires, pas d'apparition de lésions dystrophiques. On peut simplement noter l'augmentation de volume des seins faisant partie du syndrome de puberté précoce lorsque la tumeur de la granulose survient chez une fillette.

3) *La fonction ovarienne semble un facteur nécessaire au développement des dystrophies mammaires.*

— Celles-ci surviennent toujours entre la puberté et la ménopause.

— La cessation de la sécrétion ovarienne, la castration provoquent une régression des lésions.

Nous avons eu récemment l'occasion d'examiner une malade dont l'observation montre bien que la présence de folliculine est une condition nécessaire au développement de lésions dystrophiques de la glande mammaire.

Malade âgée de 40 ans, mariée, sans enfants, souffre depuis très longtemps de douleurs mammaires prémenstruelles, pendant les cinq jours qui précèdent les règles. Elle était d'ailleurs bien réglée, pendant trois jours tous les 29 jours. En décembre 1938 on découvre un fibrome utérin révélé par des troubles urinaires, sans métrorragies : on pratique une hystérectomie subtotale. Pendant deux mois environ la malade ne présente aucun phénomène douloureux mammaire, mais souffre de troubles de castration importants. En un mois elle reçoit deux injections de 1 milligramme de benzoate de dihydro-folliculine. Les seins deviennent alors excessivement douloureux.

A l'examen on note que le sein droit est le siège d'un placard de fibro-adénomatose diffuse occupant la moitié externe de la glande et le prolongement axillaire. A gauche on note des modifications analogues mais moins nettes. Des deux côtés la palpation provoque une douleur extrêmement vive.

Cette observation montre bien que la folliculine est une condition nécessaire au développement d'un état dystrophique.

Par ailleurs elle prouve qu'il n'y a pas lieu d'incriminer une hyper-folliculinie puisque deux milligrammes de benzoate de dihydro-folliculine par mois, c'est-à-dire une dose faible, ont suffi pour faire réapparaître un état dystrophique qui avait régressé après castration.

A côté de ces trois faits essentiels pour la discussion des rapports entre la fonction ovarienne et les dystrophies mammaires on peut signaler certains faits invoqués en faveur de l'origine folliculinique des dystrophies mammaires mais dont l'interprétation est en réalité délicate.

LACASSAGNE (1932) a montré, en utilisant le test d'ALLEN et DOISY que le liquide de sécrétion colostrale contenu dans les canaux et les kystes contenait une quantité importante de folliculine. Ce fait a été confirmé depuis par d'autres auteurs, LACASSAGNE lui accorde une valeur pathogénique importante, interprétant la prolifération et les végétations de l'épithélium comme le résultat d'une action directe et locale de la folliculine contenue dans le colostrum.

En réalité ce n'est qu'une hypothèse, d'autant plus qu'il

n'est même pas prouvé que la folliculine ait une action directe sur l'épithélium mammaire.

DESMAREST (1937) a trouvé chez 4 malades une hyperfolliculinurie établie d'après 2 titrages chez une malade et un seul titrage chez chacune des trois autres malades. Actuellement en raison de notre ignorance complète sur le métabolisme de la folliculine et sur les lois de son élimination rénale il est impossible d'accorder une signification précise à l'augmentation ou à la diminution du taux de la folliculine urinaire. C'est ainsi que DESMAREST lui-même estime que l'hyperfolliculinurie est un signe d'hyperfolliculinie, mais que l'hypofolliculinurie traduit une rétention de folliculine au niveau du tissu mammaire.

D'ailleurs TAYLOR (1936) dosant la folliculine urinaire tous les 3 jours chez 19 malades atteintes de dystrophies mammaires, soit 232 titrages, a trouvé des chiffres normaux.

Au total actuellement aucun fait clinique ne permet d'invoquer un *trouble de sécrétion ovarienne* comme facteur déterminant des dystrophies mammaires. L'exploration cyto-hormonale nous a permis d'affirmer l'absence d'hyperfolliculinie dans un cas typique de maladie de RECLUS avec troubles génitaux associés.

Par contre la sécrétion ovarienne semble un facteur nécessaire dans l'apparition de lésions dystrophiques de la glande mammaire.

Elle semble conditionner un *terrain* favorable au développement des dystrophies. Ce fait peut d'ailleurs être rapproché des travaux sur les facteurs héréditaires du cancer (MAUD SLYE). Chez les souris de la souche Loeb-Lathrop-Simpson, 90 % des femelles présentent des cancers de la mamelle. La castration pratiquée dès les premiers jours de la vie fait baisser cette fréquence dans des proportions considérables, pratiquée vers l'âge de 6 ou 7 mois elle n'a plus aucune influence.

Etats dystrophiques mammaires et lobe antérieur de l'hypophyse. — Si on possède actuellement des observations de tumeurs hypophysaires avec galactorrhée voire même avec gynécomastie (CARNOT) nous n'avons pu relever d'observations de tumeurs hypophysaires s'accompagnant de dystrophies mammaires chez la femme.

Les explorations cliniques que nous avons pu faire se sont également montrées négatives. Dans 3 cas la recherche d'élimination urinaire de gonadotrophine a été négative; TAYLOR a obtenu des résultats identiques dans 14 cas.

Chez 3 malades nous avons fait pratiquer des radiographies du crâne, on ne notait aucune modification de la selle turcique.

Etats dystrophiques mammaires et système nerveux. — Une magnifique observation de LECÉNE met en évidence le rôle possible du facteur nerveux au cours des dystrophies mammaires. Il s'agissait d'un homme qui présentait une fibroadénomatose diffuse unilatérale et qui avait reçu un éclat de grenade à la hauteur de la 5^e côte. A l'intervention l'éclat fut trouvé dans la gouttière sous-costale au contact même du nerf. Son ablation fit disparaître les lésions en quelques semaines.

ERNST a observé une jeune fille qui présentait des douleurs mammaires prémenstruelles. L'exérèse d'un neurinome de la chaîne sympathique entraîna du même côté un certain degré d'atrophie de la glande mammaire et la disparition des phénomènes douloureux prémenstruels.

On a rapporté plusieurs cas d'hypertrophie mammaire unilatérale avec côte cervicale du même côté.

Dans 5 cas de dystrophie unilatérale ou prédominant nettement d'un côté ROUSSY et MOSINGER ont pratiqué des épreuves cutanées à l'histamine. Dans un cas la réponse était nettement diminuée dans le territoire des 2^e, 3^e 4^e et 5^e nerfs intercostaux.

Quelques faits cliniques difficiles à classer et à interpréter.

Le terrain sur lequel évoluent ces dystrophies est assez spé-

cial. Il s'agit le plus souvent de femmes qui n'ont pas eu d'enfants, maigres, nerveuses, au regard brillant. Il n'est pas rare de trouver un corps thyroïde un peu augmenté de volume.

L'examen génital montre assez souvent un utérus petit, rétroversé, un col atrophique, des culs-de-sac latéraux rétractés et sensibles. Les auteurs américains attachent une grande importance à ce syndrome qu'ils étudient sous la dénomination de *chronic parametritis* et que TAYLOR a retrouvé dans plus de 20 % des cas de dystrophies mammaires.

L'hypertrophie nette du corps thyroïde est relativement fréquente et TAYLOR estime à 10 % sa fréquence au cours des dystrophies mammaires.

Inversement les basedowiennes souffrent fréquemment de congestion mammaire prémenstruelle qui peut d'ailleurs s'accompagner d'une poussée thyroïdienne.

Les troubles des règles malgré l'opinion classique ne nous ont pas paru avoir une fréquence bien particulière surtout si on considère que beaucoup de maladies de RECLUS sont observées à la période préménopausique.

TAYLOR défend la même opinion basée sur l'examen de 231 malades atteintes de dystrophies mammaires.

Dans l'ensemble d'ailleurs tous ces faits sont à l'heure actuelle difficiles à interpréter. On ne peut que les enregistrer en attendant que les progrès de la physiologie mammaire permettent de les intégrer de façon précise dans le cadre des facteurs déterminants des dystrophies mammaires.

Conclusions.

L'analyse des faits cliniques, leur confrontation avec les faits expérimentaux ne permet pas actuellement de proposer une théorie pathogénique des dystrophies mammaires.

L'hypothèse d'une perturbation de la sécrétion ovarienne et en particulier d'une hyperfolliculinie peut être écartée.

Il n'en reste pas moins que la sécrétion ovarienne tout en

n'étant pas à l'origine des dystrophies mammaires est une *condition* nécessaire à leur développement.

En raison des faits expérimentaux et de certains faits cliniques on est tenté de chercher l'origine de ces lésions mammaires du côté de l'hypophyse ou du système neuro-végétatif ; mais actuellement il est difficile de progresser dans cette voie puisque à ce sujet tous les problèmes de physiologie normale ne sont pas encore complètement élucidés.

TROISIÈME PARTIE

ESSAIS DE THÉRAPEUTIQUE HORMONALE DES DYSTROPHIES MAMMAIRES

La faveur dont jouissent à tort ou à raison les théories hormonales de l'origine des lésions dystrophiques a eu pour conséquences un certain nombre d'essais, plus ou moins motivés, de thérapeutique par les hormones.

LE TRAITEMENT PAR LA FOLLICULINE

CUTLER l'a conseillé dès 1931 dans les cas de « mazoplasie » et en a observé des résultats satisfaisants. Depuis, ce traitement a été appliqué par de nombreux auteurs : OFFERGELD (1932), LERICHE (1933), GABRIELIANZ (1933), TAYLOR (1933), DAHL IVERSEN (1935). En 1936, LEWIS et GESCHICKTER en ont fait une excellente étude. Ils conduisent ainsi le traitement : pendant les 3 semaines qui séparent les règles, ils injectent deux fois par semaine 10.000 unités internationales de folliculine ; le mois suivant une seule injection par semaine, le troisième mois de nouveau deux injections par semaine. Ensuite pendant 6 mois une seule injection prémenstruelle ou un traitement par voie orale.

Ce traitement ne repose sur aucune base physiologique, ce sont au contraire ses effets qui ont amené à incriminer par une déduction hasardeuse une hyperlutéinie comme cause

des dystrophies mammaires. Il semble même *a priori* paradoxal de traiter par la folliculine des lésions qu'on arrive à reproduire expérimentalement par hyperfolliculinie.

Malgré ces objections de principe il n'en reste pas moins que beaucoup d'auteurs se déclarent satisfaits du résultat obtenu.

LERICHE, dans 5 cas, a toujours obtenu une amélioration importante, DAHL IVERSEN a eu des résultats analogues dans 5 cas. DEAN LEWIS et GESCHICKTER, sur 21 cas, n'ont observé que 6 échecs. TAYLOR (1933) a observé lui aussi un résultat favorable dans la plupart des cas. Cependant la valeur de ces statistiques n'est peut être pas considérable, car TAYLOR étudiant l'évolution spontanée de 20 cas de dystrophies diffuses a observé la même proportion d'amélioration et de disparition des symptômes que dans la série traitée par la folliculine.

Les résultats doivent d'ailleurs être envisagés en détail, en différenciant d'une part la variété de dystrophie en cause et d'autre part l'influence du traitement sur les signes subjectifs, les signes objectifs et les lésions histologiques.

D'après la variété de dystrophie, les résultats sont dans l'ensemble bons pour les seins douloureux prémenstruels, on compte quelques échecs dans la fibro-adénomatose simple, la maladie de Reclus est surtout améliorée du point de vue fonctionnel, les signes objectifs sont souvent persistants. L'amélioration fonctionnelle est donc dans l'ensemble l'élément le plus constant dans les résultats favorables.

La diminution ou la disparition complète des nodules et de la consistance grenue de la glande est déjà plus inconstante : les kystes persistent le plus souvent sans modifications.

Les modifications histologiques provoquées par le traitement folliculinique ont été peu étudiées mais sont particulièrement intéressantes car elles élucident le mécanisme de cette thérapeutique.

LEWIS et GESCHICKTER ont comparé l'aspect histologique

de la fibro-adénomatose simple (adenosis) avant et après traitement folliculinique. Cette comparaison montre que la folliculine agit en produisant une fibrose diffuse très importante qui étouffe la prolifération épithéliale. Cependant dans cette masse fibreuse on observe des kystes, de taille assez importante.

La folliculine agit donc en vieillissant les lésions, en produisant un aspect *scléro-kystique*. Du point de vue histologique la folliculine ne guérit pas l'affection, elle la transforme. On sait en effet que les formes scléro-kystiques représentent les termes les plus évolués des dystrophies, les formes initiales étant représentées par les simples hyperplasies.

Indépendamment de l'efficacité réelle du traitement, la thérapeutique folliculinique est susceptible de deux critiques :

— Tout d'abord on a pu craindre que le traitement folliculinique ne soit *cancérigène* en arguant des expériences de LACASSAGNE sur la reproduction expérimentale de l'adénocarcinome mammaire par la folliculine. Un tel reproche est injustifié ; pour employer chez une femme de 50 kilogrammes des doses analogues à celles utilisées chez la souris par LACASSAGNE il faudrait faire 50 milligrammes de folliculine cristallisée par injection, commencer le traitement dès l'enfance et le continuer pendant toute la vie.

Par contre il n'en reste pas moins que l'analyse du mode d'action de la folliculine montre que celle-ci ne guérit pas anatomiquement les lésions, mais les remplace par d'autres. Celles-ci sont justement les formes kystiques qu'on voit habituellement chez les gemmes âgées de même que les formes végétantes. Des examens éloignés nous manquent pour affirmer que l'épithélium kystique ne se met pas à végéter ultérieurement, et que les lésions en continuant leur évolution ne subissent pas une transformation papillomateuse dont on sait la fréquence de dégénérescence maligne. Il n'est peut-être pas interdit de penser que si les lésions dystrophiques n'évoluent pas très fréquemment en clinique vers

le cancer qui semble cependant leur aboutissant logique, c'est peut-être en raison d'une évolution lente interrompue par la ménopause. En d'autres termes le sein douloureux prémenstruel de la femme de 30 ans se transforme progressivement pour devenir vers 45 ans une maladie de Reclus dont la ménopause arrête l'évolution. Il n'est peut être pas très prudent d'accélérer ce processus par la folliculine. Des résultats très éloignés permettraient seuls de résoudre ce problème.

— Le deuxième reproche que nous adressons à la folliculine est que son action n'est pas limitée à la glande mammaire mais s'exerce aussi sur le tractus génital. Il peut ne pas être sans inconvénient de traiter par la folliculine des malades qui n'ont par ailleurs aucune dysfonction ovarienne. Chez deux de nos malades nous avons commencé un traitement folliculinique qui malgré l'amélioration des signes fonctionnels a dû être interrompu en raison de l'apparition de ménorragies assez importantes.

LE TRAITEMENT PAR LA PROGESTÉRONE

On peut relever quelques essais de traitement des dystrophies mammaires par la progestérone. La théorie de l'hyperfolliculinie a parfois été invoquée pour justifier ces tentatives thérapeutiques. Nous avons déjà insisté sur l'absence clinique d'hyperfolliculinie, mais même si celle-ci existait, le traitement par la progestérone n'en serait pas plus légitimé car les deux hormones n'ont pas une action contraire, mais complémentaire.

Il faut d'ailleurs signaler que le traitement par *ingestion* d'extraits de corps jaunes tels que l'ont pratiqué BÉRARD et LUMIÈRE (1934) et CAPITAN (1937) ne correspond pas du tout à une thérapeutique par la progestérone. On sait en effet depuis plusieurs années que cette hormone est complè-

tement détruite par la digestion gastrique. L'administration orale d'extraits de corps jaunes correspond donc le plus souvent à un traitement folliculinique vraisemblablement involontaire.

Les cas de dystrophies mammaires traitées par la progestérone sont encore peu nombreux et il est difficile de se faire une idée sur l'efficacité de cette thérapeutique. LEWIS et GESCHICKTER disent avoir essayé ce traitement sans succès.

LE TRAITEMENT PAR LA TESTOSTÉRONE

Il a été proposé en 1937 par DESMAREST et CAPITAN qui utilisent l'acétate de testostérone de la façon suivante : « du onzième au vingt-cinquième jour après le début des règles nous faisons tous les deux jours une injection de 5 ou 10 milligrammes d'acétate de testostérone, soit en tout six injections ». Les mois suivants on fait varier la posologie suivant les résultats obtenus.

Ce traitement a été appliqué par DESMAREST et CAPITAN d'abord dans 17 cas, puis ensuite dans 20 autres cas de dystrophies mammaires.

Les résultats sont tout à fait comparables à ceux qu'ont obtenus les auteurs américains avec la folliculine : amélioration pratiquement constante des signes subjectifs, poussées congestives prémenstruelles, poussées douloureuses au cours de la maladie de Reclus ; amélioration des signes objectifs chez les malades jeunes, dans les formes non kystiques. Dans les formes avec kystes, ceux-ci ne rétrocedent pas et les auteurs conseillent d'associer la ponction des kystes au traitement par la testostérone.

TURPAULT et BENDER ont récemment publié leurs résultats. TURPAULT (1937) distingue trois cas :

— Les douleurs survenant de 8 à 12 jours avant le début des règles dues à une hyperfolliculinie ;

— celles survenant de 3 à 8 jours dues à une hypofolliculinie ou à une hyperlutéinie ;

— Enfin celles survenant de 1 à 3 jours avant les règles dues à l'hyperfolliculinie.

Dans le premier et le troisième cas la testostérone serait indiquée et au contraire défavorable dans le deuxième. Sur 53 cas de la première et la troisième catégorie TURPAULT a obtenu « presque toujours d'excellents résultats ». Dans la deuxième catégorie la testostérone aurait donné trois aggravations alors que la folliculine donnerait de très bons résultats.

BENDER (1937) a confirmé ces résultats.

A l'opposé LEWIS et GESCHICKTER (1936) disent n'avoir obtenu aucun résultat du traitement des dystrophies du sein par la testostérone.

Personnellement nous avons observé deux malades qui continuaient à souffrir de douleurs prémenstruelles malgré un traitement institué selon la méthode de DESMAREST et continué pendant deux mois chez l'une, pendant trois mois chez l'autre.

Nous avons traité un cas de maladie de Reclus chez une femme de 45 ans par la testostérone sans obtenir de modifications objectives et en n'améliorant que très légèrement les poussées douloureuses.

Il est intéressant mais encore très difficile d'essayer d'analyser le mode d'action des esters de la testostérone sur les lésions dystrophiques du sein.

L'explication généralement fournie est basée sur un antagonisme entre la testostérone et la folliculine : « chez les hyperfolliculiniques nous penchons vers l'hypothèse d'une sorte d'action de freinage soit directe soit par l'intermédiaire de l'hypophyse, sur la sécrétion de la folliculine » (DESMAREST, 1938).

Nous avons déjà insisté sur la rareté de l'hyperfolliculinie

au cours des dystrophies mammaires, nous n'y reviendrons pas.

Par contre nous insisterons sur l'absence complète d'antagonisme entre les deux hormones, lorsqu'on envisage celles-ci sous l'angle des dystrophies du sein, c'est-à-dire lorsqu'on étudie leur action sur l'hypophyse, glande endocrine qui contrôle toute la physiologie mammaire.

La testostérone et la folliculine provoquent toutes deux une prolifération importante de l'épithélium mammaire.

La folliculine et la testostérone ont aussi une action identique sur le mécanisme régulateur de la sécrétion : blocage de la prolactine hypophysaire.

Il y a donc toutes les raisons pour abandonner l'idée d'une action de freinage d'une hyperfolliculinie, elle-même pour le moins hypothétique.

Si on compare les effets de la testostérone sur les dystrophies à ceux qu'elle exerce chez la femme ménopausique et qui ont été bien étudiés par R. MORICARD et F. SAULNIER, on est amené à penser que la testostérone doit vraisemblablement agir sur le système neuro-végétatif et influencer les phénomènes congestifs.

Cependant en l'absence de tout document histologique précis sur la structure de la glande après traitement des lésions dystrophiques par les esters de la testostérone, on ne peut avoir d'opinion ferme sur le mode d'action de cette thérapeutique.

Cette ignorance complète des conséquences anatomiques, l'absence de résultats éloignés nous incitent à une prudence extrême dans l'application de ce traitement.

LE TRAITEMENT PAR LA PROLACTINE

Il a été conseillé par LEWIS et GESCHICKTER (1937) qui le font en général précéder par un traitement folliculinique d'un mois. Ils injectent en deux semaines environ 1000

« bird units ». Nous n'avons pas pu préciser mieux l'unité employée, car on sait qu'il existe plusieurs unités basées sur le titrage à l'aide de la glande du jabot du pigeon et dont la valeur est très inégale.

Ce traitement est logique, il vise à provoquer un développement glandulaire analogue à celui de la gravidité et de la lactation en se basant sur l'habituelle guérison des lésions dystrophiques au cours de la grossesse et de l'allaitement.

LEWIS et GESCHICKTER ont obtenu de bons résultats dans 8 cas ainsi traités. Ils estiment qu'au développement homogène de la glande doit succéder une involution identique à celle du sevrage. Ils publient une coupe un mois après le traitement par la prolactine, elle montre l'aspect d'une glande à la fin de la grossesse.

LE TRAITEMENT PAR LA GONADOTROPHINE

Nous avons essayé dans les dystrophies mammaires un traitement par la gonadotrophine extraite du sérum de jument gravide.

Cette thérapeutique était basée sur le fait qu'expérimentalement on ne peut reproduire de lésions dystrophiques de la glande mammaire chez l'animal soumis en même temps à un traitement par la gonadotrophine.

Nous avons pu suivre pendant un temps suffisant trois malades ainsi traitées dont nous rapportons les observations résumées.

OBSERVATION I

Malade de 46 ans, mariée sans enfants, présentant une maladie de Reclus absolument typique bilatérale avec poussées douloureuses prémenstruelles. Petites métrorragies intermenstruelles, ovaire droit kystique. L'exploration cyto-hormonale montre à plusieurs reprises un endomètre normal. Pendant la période intermenstruelle on fait à une semaine d'intervalle trois injections d'hormone gonadotrope sérique. Aucun résultat.

OBSERVATION II

Malade âgée de 20 ans, vient consulter dans le service du Pr Mocquot pour douleurs prémenstruelles diffuses dans les deux seins, déjà traitée sans succès par la testostérone. A l'examen fibro-adénomatosé simple du sein gauche.

Le premier mois 3 injections d'hormone gonadotrope sérique, les douleurs se localisent au niveau des nodules du sein gauche, le sein droit n'est plus douloureux.

Le traitement est continué pendant 4 mois malgré quelques maux de tête, céphalée, asthénie, provoqués par les injections. Les douleurs sont nettement moins vives qu'au début, mais persistent encore légèrement, pas de rétrocession des nodules.

OBSERVATION III

Malade âgée de 27 ans, mariée sans enfants, vient consulter dans le service du Pr Mocquot pour des poussées douloureuses prémenstruelles. A l'examen elle présente un adéno-fibrome du quadrant supéro-externe du sein gauche, un sein droit de consistance ferme et grenue.

Au toucher vaginal, vagin atrésique, utérus infantile basculé en arrière, annexes normales. Hypoménorrhée, règles durant 2 jours, très peu abondantes.

En deux mois la malade reçoit 6 injections d'hormone gonadotrope sérique. Les signes fonctionnels sont très améliorés, il n'y a pratiquement plus de douleurs prémenstruelles. L'adéno-fibrome a diminué nettement de volume, il est passé de la taille d'une noix à celle d'une noisette. Les règles sans avoir augmenté de durée, sont plus abondantes.

Dans l'ensemble, un résultat nul, une amélioration subjective sans résultat objectif, une très grosse amélioration subjective avec amélioration objective.

Cette thérapeutique ne nous a pas laissé une impression très encourageante, nous pensons cependant l'essayer de nouveau chez des malades jeunes qui présentent un développement insuffisant du tractus génital. L'hormone gonado-

trope apparaît alors indiquée aussi bien du point de vue mammaire que du point de vue génital pour stimuler l'activité ovarienne et indirectement agir sur le développement du tractus génital.

LE TRAITEMENT PAR LA DI-iodo-TYROSINE

Ce n'est pas un traitement hormonal à proprement parler, mais plutôt un traitement à visée hormonale.

Il a été employé par PALMER (1937) dans les « mastoses nodulaires » (fibro-adénomatose simple) après l'observation d'une régression rapide dans un cas où les lésions mammaires étaient associées à des métrorragies préménopausiques pour lesquelles avait été prescrit le traitement par la di-iodo-tyrosine. Dans 4 cas le traitement (2 comprimés à 0 gr. 10 pendant 10 jours) a provoqué une amélioration d'une rapidité surprenante, la régression du noyau étant évidente dès le 8^e jour, la disparition totale demandant de 3 à 6 semaines.

Personnellement nous avons traité deux cas suivant ce procédé.

L'observation de l'une de ces malades a déjà été relatée à l'occasion du traitement par l'hormone gonadotrope (obs. I), le traitement par la di-iodo-tyrosine a donné une amélioration légère des signes fonctionnels, pas de modifications objectives.

Notre deuxième cas concerne une malade de 20 ans, sans enfants, qui a été opérée trois semaines auparavant de 2 kystes isolés du sein droit. Elle présente dans le sein gauche un kyste semblant isolé dans le quadrant supéro-externe et un placard induré avec de petits grains de plomb dans les quadrants internes. Poussées douloureuses prémenstruelles. Règles irrégulières durant 7 jours, douloureuses.

Au toucher vaginal corps et col utérins atrophiques.

Exploration cyto-hormonale (7 jours après les règles) :

nette réaction folliculinique avec signes d'activité sécrétoire.

On institue le traitement par la di-iodo-tyrosine, un mois après très légère amélioration fonctionnelle, aucune modification objective.

Une expérience aussi réduite ne nous permet pas de juger la méthode.

Elle semble assez logique en raison du terrain sur lequel évoluent souvent ces dystrophies et de la fréquence avec laquelle on note un syndrome thyroïdien léger.

Dans l'ensemble l'étude et la critique des travaux publiés sur les différentes thérapeutiques hormonales ne nous ont pas laissé une impression extrêmement favorable ; en particulier nous n'avons pas trouvé un seul examen histologique qui permette d'affirmer la possibilité de guérison anatomique par ces méthodes. Dans toutes les statistiques les améliorations sont essentiellement subjectives. Quant aux améliorations objectives, disparition des noyaux, changement de consistance de la glande, les seuls cas pour lesquels on a pu disposer d'un contrôle histologique montrent qu'elles ne correspondent pas à une guérison des lésions mais à une transformation de celles-ci qui n'est peut-être pas très rassurante.

Une expérience personnelle d'ailleurs extrêmement restreinte et incomplète n'a fait que confirmer ces notions. Jusqu'ici, mais peut-être provisoirement, les thérapeutiques hormonales sont pour la plupart dénuées de base théorique solide et dans l'appréciation de leur efficacité manquent deux critères qui nous apparaissent comme d'une importance considérable : des résultats anatomiques, des résultats éloignés.

A l'actif de ces méthodes il n'en reste pas moins la fréquence des améliorations fonctionnelles extrêmement appréciées de la part des malades. Peut-être d'ailleurs le psychisme, dont on connaît l'influence sur l'évolution des affections dystrophiques du sein, joue-t-il un rôle dans cette

amélioration. Il est possible que certains échecs, les nôtres en particulier tiennent à un manque d'enthousiasme pour l'hormonothérapie de la part du chirurgien entraînant une confiance insuffisante de la part de la malade.

· Finalement on peut se demander si ces essais de traitement hormonal qui évoquent tant de notions théoriques et pathogéniques sont tellement différents par leur mode d'action et leurs résultats du traitement classique par l'iodure de potassium qui donne lui aussi des améliorations notables.

Nous avons d'ailleurs une certaine répugnance à injecter dans un but thérapeutique une hormone dont nous n'avons aucune preuve de déficit dans l'organisme, bien au contraire, et dont nous ignorons la mode d'action exact. Autant sont justifiées des thérapeutiques rationnelles comme le traitement hormonal des troubles de castration par exemple, autant un tel geste nous paraît hasardeux.

Nous n'abandonnons pas cependant toute idée de thérapeutique hormonale qui en raison de ce qu'on sait sur la pathogénie des dystrophies mammaires paraît être possible pour remédier à la perturbation du mécanisme régulateur du développement et de la fonction glandulaire. Du fait de l'importance des facteurs nerveux dans ce mécanisme régulateur il est possible que la thérapeutique à visée pathogénique s'oriente vers une voie différente et qu'on essaie d'agir sur les voies nerveuses : sympathique cervico-thoracique, nerfs intercostaux.

Mais actuellement la thérapeutique hormonale des dystrophies mammaires nous semble encore dans la phase expérimentale. Nous croyons qu'il est légitime de faire des essais dans ce sens à condition qu'ils reposent sur une base théorique et que tout soit mis en œuvre pour préciser les résultats obtenus.

Par contre il ne nous paraît pas encore temps de conseiller pour la pratique courante des traitements qui ne sont peut-être pas sans danger.

CONCLUSIONS

I. — PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. La glande mammaire subit des modifications de structure parallèles aux étapes du cycle ovarien.

2. Trois hormones se succèdent et s'associent pour provoquer le complet développement et la fonction sécrétoire de la glande mammaire : deux hormones ovariennes, la folliculine et la progestérone, une hormone anté-hypophysaire, la prolactine.

— Le développement du *mamelon* et le développement *canaliculaire* sont un effet *folliculinique*.

— Le développement *lobulo-alvéolaire* est un effet *folliculino-lutéinique*.

— La *prolactine* provoque la *sécrétion lactée* sur une glande ayant subi auparavant l'action convenable des hormones ovariennes.

La glande mammaire présente une tri-réceptivité conditionnelle à ces trois hormones.

— Un certain nombre de faits permettent de penser que l'anté-hypophyse joue un rôle important dans les phénomènes de développement mammaire qui semblaient auparavant uniquement sous la dépendance de la fonction ovarienne. La nature précise de cette fonction anté-hypophysaire est encore mal connue.

— Le système neuro-végétatif est certainement un des

facteurs importants de la physiologie mammaire mais son rôle est encore mal élucidé. Un seul point est acquis : l'existence d'un *réflexe neuro-hormonal* à point de départ mamelonnaire.

3. Il est possible de provoquer expérimentalement des lésions dystrophiques de la glande mammaire par injections répétées et prolongées de folliculine.

— On n'obtient pas de résultats si on a provoqué auparavant un état de pseudo-gestation par injections de gonadotrophine.

— On a pu provoquer expérimentalement des dystrophies mammaires chez des rats femelles soumises à des coïts répétés avec des mâles vasectomisés. Ces expériences sont assez difficiles à interpréter, mais le système nerveux végétatif y a vraisemblablement un rôle important.

II. — PARTIE CLINIQUE

1. La glande mammaire de la femme subit des modifications au cours du cycle menstruel.

— Le stroma intra-lobulaire présente un œdème, une congestion, une infiltration lympho-plasmocytaire prémenstruels : il subit une transformation fibreuse post-menstruelle.

— La possibilité de modifications cycliques de l'épithélium est très discutée.

2. L'action de la folliculine sur la glande mammaire de la femme est variable suivant l'âge :

— Chez la femme adulte, pratiquement pas de modifications mammaires.

— Chez la fillette, développement mamelonnaire et canaliculaire.

3. L'analyse des faits cliniques permet actuellement deux conclusions :

— Les dystrophies mammaires ne sont pas dues à une hyperfolliculinie.

— La sécrétion ovarienne est une condition nécessaire à l'apparition de lésions dystrophiques de la glande mammaire.

Par contre, on ne peut pas aujourd'hui aller plus loin dans le problème de la pathogénie des dystrophies mammaires.

III. — PARTIE TÉURAPEUTIQUE

— Le traitement hormonal des dystrophies mammaires est encore à l'étude. En l'absence de résultats histologiques et de résultats éloignés on est obligé de faire des réserves sur l'efficacité et la bénignité de l'utilisation des hormones dans la thérapeutique des dystrophies mammaires.

VU : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

VU : *Le Président de la Thèse,*
MOCQUOT

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

I. — HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE NORMALES

Cette notice bibliographique concerne les principaux travaux récents ;
pour les travaux antérieurs consulter les thèses de SCHIL, Nancy, 1912 ;
GRYNFELT, Montpellier, 1936.

- ABERLE. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1934, t. 32, p. 245-248.
ALLEN, GARDNER et DIDDLE. — *Endocrinology*, 1935, t. 19, p. 305.
ANCEL et BOUIN. — *J. Phys. et Path. gén.*, 1911, t. 13, p. 31.
ANDERSON. — *M. J. Australia*, 1938, t. I, p. 701.
ANSELMINO. — *Zentr. f. Gynäk.*, 1936, p. 501.
ASDELL. — *Am. J. Phys.*, 1932, p. 137.
ASDELL et SEIDENSTEIN. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1935, t. 32, p. 931.
BATES, RIDDLE et LAHR. — *Am. J. Physiol.*, 1937, t. 119, p. 610.
BERGMAN et TURNER. — *J. Biol. Chem.*, 1937, t. 118, p. 247.
BRADBURY. — *Proc. Soc. N. M.*, 1932, p. 212.
BRADBURY. — *Thèse Univ. Michigan*, 1932.
BRITTON et KLINE. — *Am. J. Physiol.*, 1936, t. 115, p. 627.
BRODY, RAGSDALE et TURNER. — *J. Gen. Physiol.*, 1923, t. 5, p. 441.
BRODY, TURNER et RAGSDALE. — *J. Gen. Physiol.*, 1924, t. 6, p. 541.
BROUHA et COLLIN. — *Ann. de physiol.*, 1935, t. 11, p. 773.
BURROWS. — *J. Path. Bact.*, 1936, t. 42, p. 161.
BURROWS. — *J. Path. Bact.*, 1937, t. 45, p. 311.
CAHANE (M. T.). — *Endocrinol. Gynec. Obst.*, 1936, t. 1, p. 389.
CHAMPY et KELLER. — *C. R. Acad. d. Sc.*, 1927, t. 85, p. 302.
CHASIN. — *Arch. f. Gynäk.*, 1936, t. 162, p. 476.
COGSWELL. — *Michigan Acad. Sc., Arts, Let.*, 1929, t. 10, p. 423.
COLE, HOWELL et HART. — *Anat. Rec.*, 1931, t. 49, p. 199.
COLLIP, SEYLE et THOMPSON. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1933, p. 913.
CONNON. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1937, t. 37, p. 52.
CORNER. — *Am. J. Physiol.*, 1930, t. 95, p. 43.
COTTE et NOEL. — *Gyn. Obst.*, 1936, t. 34, p. 294.
CUTULY, MAC CULLAGH et CUTULY. — *Am. J. Physiol.*, 1937, t. 119, p. 121.
DEANESLEY. — *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, 1934, p. 239.

- DESCLIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 122, p. 447.
DESCLIN. — *Liège Méd.*, 1936, t. 29, p. 1089.
DESCLIN et GRÉGOIRE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, p. 250.
EVANS et SIMPSON. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1929, t. 26, p. 597, 598.
FOLLEY. — *Nature*, London, 1936, p. 471.
FOLLEY et WHITE. — *Nature*, London, 1937, t. 140, p. 505.
FRANCK. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 125, p. 573.
FRANCK et UNGER. — *Arch. Intern. Med.*, 1911, t. 7, p. 81.
FREUD et DE JONGH. — *Acta Brev. Neerland.*, 1935, t. 5, p. 47.
GARDNER. — *Endocrinology*, 1935, t. 19, p. 656.
GARDNER, DIDDLE, ALLEN et STRONG. — *Anat. Rec.*, 1934, t. 60, p. 457.
GARDNER, GOMEZ et TURNER. — *Am. J. Physiol.*, 1935, t. 112, p. 673.
GARDNER et HILL. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1936, t. 34, p. 718.
GARDNER et STRONG. — *Am. J. Cancer*, 1935, t. 25, p. 282.
GAUNT. et TOBIN. — *Am. J. Physiol.*, 1936, t. 115, p. 588.
GILLARD. — *Am. J. Physiol.*, 1937, t. 120, p. 300.
GOMEZ et TURNER. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1936, t. 34, p. 320, p. 404.
GOMEZ et TURNER. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, oct. 1936, p. 59.
GOMEZ et TURNER. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, déc. 1936, p. 364.
GOMEZ et TURNER. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, fév. 1937, p. 78, p. 80.
GOMEZ et TURNER. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1938, t. 37, p. 607.
GOMEZ, TURNER, GARDNER et HILL. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1937, t. 36, p. 287.
GRIGORIU et PETRESCU. — *Endocrin. Ginec. Obst.*, 1937, t. 2, p. 301.
HAIN. — *Quart. J. Exp. Phys.*, 1935, t. 25, p. 303.
HALL, CHAMBERLIN et MULLER. — *Am. J. Physiol.*, 1938, avril.
HALPERN et AMOUR. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1934, t. 32, p. 108.
HAMMOND. — *Cambridge Univ. Press*, 1927.
HAMMOND et MARSHALL. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1914, t. 87, p. 422.
HAMMOND et MARSHALL. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1930, t. 105, p. 607.
HARTMANN. — *Am. J. Anat.*, 1923, t. 32, p. 353.
HARTMANN, DUPRÉ et ALLEN. — *Endocr.*, 1926, t. 10, p. 291.
HATERIUS. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1928, t. 25, p. 471.
HEROLD. — *Med. Klin.*, 1936, t. 32, p. 1489.
HESSELBERG et LOEB. — *Am. J. Physiol.*, 1937, t. 118, p. 528.
HESSELBERG et LOEB. — *Anat. Rec.*, 1937, t. 68, p. 103.
HOUSSAY. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 496, p. 502.
INGELBRECHT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 1369.
JADASSOHN, UELINGER et ZÜRCHER. — *Klin. Wchnschr.*, 1937, t. 16, p. 313.
JADASSOHN, UELINGER et ZÜRCHER. — *Helvet. Med. Acta*, 1937, t. 4, p. 199.
JADASSOHN, UELINGER et MARGOT. — *Rev. de Path. Comparée*, 1938, p. 570.
DE JONGH et DINGEMANSE. — *Arch. Neerl. de Phys.*, 1931, t. 16, p. 288.
KIM (C. H. et S. S.). — *J. Chosen M. A.*, 1937, t. 27, p. 33.
KUNDE, AMOUR, CARLSON et GUSTAVSON. — *Am. J. Phys.*, 1930, t. 95, p. 630.

- KÜSTNER. — *Deutsche Med. Wchnschr.*, 1936, t. 62, p. 304.
- LEBLOND. — *Rev. Franç. d'Endocrin.*, 1937, t. 15, p. 457.
- LEBLOND. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 124, p. 1062.
- LEBLOND et ALLEN. — *Endocr.*, juillet 1937.
- LEBLOND et ALLEN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 124, p. 1190.
- LEBLOND et NELSON. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 124, p. 9.
- LEBLOND et NOBLE. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1937, t. 36, p. 517.
- LEVENSTEIN. — *Anat. Rec.*, 1937, t. 67, p. 477.
- LOEB-HESSELBERG. — *J. Exper. Med.*, 1917, t. 25, p. 285.
- LOEB et KURAMITSU. — *Am. J. Physiol.*, 1921, t. 55, p. 443.
- LOESER. — *Lancet*, 1938, t. 1, p. 373.
- LYONS. — *Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biology*,
- LYONS. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, janv. 1937, p. 645.
- LYONS et PENCHARZ. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1936, t. 33, p. 589.
- MAC DONALD. — *S. G. O.*, 1936, t. 63, p. 138.
- MAC EUEN, SELYE et COLLIP. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, oct., 1936, p. 58.
- MAC EUEN, SELYE et COLLIP. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, mars 1937, p. 123.
- MAC QUEEN. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1935, t. 33, p. 406.
- MAC SHAN. — *J. Biol. Chem.*, 1937, t. 117, p. 111.
- MAEDER. — *Am. J. Anat.*, 1922, t. 31.
- MARSHALL et HALNAN. — *Proc. R. Soc. London*, 1917, t. 89, p. 546.
- MUSSIO, FOURNIER, ALBRIEUX et BRINO. — *Bull. Ac. Med. Paris*, 1937, t. 117, p. 64.
- MYERS. — *Am. J. Anat.*, 1916, t. 19, p. 353.
- MYERS. — *Am. J. Anat.*, 1917, t. 22, p. 195.
- MYERS. — *Anat. Rec.*, 1917, t. 13, p. 205.
- NATHANSON et FEVOLD. — *Endocrin.*, 1938, t. 22, p. 96.
- NATHANSON, FEVOLD et JENNISON. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1937, t. 36, p. 481.
- NELSON. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1933, t. 30, p. 953.
- NELSON. — *Endocrin.*, 1934, t. 18, p. 33.
- NELSON. — *Physiol. Revue*, 1936, t. 16, p. 488.
- NELSON. — *Am. J. Anat.*, 1937, t. 60, p. 341.
- NELSON et GAUNT. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1936, t. 34, p. 671.
- NELSON et GAUNT. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, mars, 1937, p. 136.
- NELSON et PEIFFNER. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1930, t. 28, p. 1.
- NELSON et PEIFFNER. — *Anat. Rec.*, 1931, p. 51.
- NELSON et SMELSER. — *Am. J. Phys.*, 1933, t. 103, p. 374.
- NELSON et TOBIN. — *Endocr.*, 1937, t. 21, p. 670.
- O'DONOGHUE. — *Quart. J. Micr. Sci.*, 1911, t. 57, p. 178.
- PALLOT. — *Bull. d'Histol. appliquée à la Phys.*, 1936, t. 13, p. 90.
- PARHON et CAHANE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 60, p. 639.
- PARKES. — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1929, t. 104, p. 189.
- PARKES et BELLERLY. — *J. Physiol.*, 1927, t. 62, p. 301.
- PENCHARZ et LYONS. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1934, t. 31, p. 1131.

- PENCHARZ et LYONS. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1938, t. 38, p. 388.
- PFISTER. — *Beit. z. Geburtsh. u. Gynäk.*, 1901, t. 5, p. 421.
- PIETTRE. — *C. R. Ac. d. Sciences*, 1934, avril.
- REECE et TURNER. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, oct. 1936, p. 60.
- REECE et TURNER. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, dec. 1936, p. 367.
- REECE et TURNER. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, janv. 1937, p. 620.
- REECE et TURNER. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, avril 1937, p. 283.
- REECE, TURNER, HATHAWAY, DAVIS. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1937, t. 37, p. 293.
- REECE, TURNER et HILL. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1936, t. 34, p. 204.
- RIDDLE. — *Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biology*, 1937.
- RIDDLE, BATES et DYKSHORN. — *Am. J. Physiol.*, 1933, t. 55, p. 191.
- ROBSON. — *Quat. J. Exp. Physiol.*, 1935, t. 24, p. 337.
- ROBSON. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, mars 1937, p. 153.
- ROUSSY et MOSINGER. — *Ann. de Méd.*, fév. 1934, t. 35.
- ROWLANDS. — *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, 1937, t. 10, p. 216.
- RUINEN. — *Acta Brev. Neerl. Physiol., Pharmacol., Microbiol.*, 1932, t. 2, p. 161.
- RUINEN. — *Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1933, t. 1, p. 610.
- SARDI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 503.
- SCHIL. — *Thèse Nancy*, 1912.
- SCHOOLEY, RIDDLE et BATES. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, avril 1937, p. 408.
- SCHWEIZER, CHARIPPER et HATERIUS. — *Endocr.*, janvier 1937.
- SELYE, COLLIP et THOMPSON. — *Endocr.*, 1934, t. 18, p. 237.
- SELYE, MAC EUEEN et COLLIP. — *Proc. Soc. Exp. B. M.*, 1936, t. 34, p. 201.
- SIMEONE ROSS. — *Am. J. Physiol.*, 1938, t. 122.
- SMITH et SMITH. — *Am. J. Physiol.*, 1933, t. 103, p. 356.
- STRICKER et GRUETER. — *Presse Méd.*, 1929, t. 37, p. 1268.
- SUTTER MONROE. — *Proc. Am. Ass. Anatomists. Anat. Rec.*, 1921, t. 21, p. 59.
- TURNER. — *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1930, 140.
- TURNER. — *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1931, 156, 160.
- TURNER et ALLEN. — *Anat. Rec.*, 1933, t. 55, p. 80.
- TURNER et FRANCK. — *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1930, 145, 1932, 174.
- TURNER et FRANCK. — *Endocr.*, 1932, t. 16, p. 92.
- TURNER, FRANCK, GARDNER, SCHULTZ et GOMEZ. — *Anat. Rec.*, 1932, t. 53, p. 227.
- TURNER et GARDNER. — *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1931, 158.
- TURNER et GOMEZ. — *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1930, 150.
- TURNER et GOMEZ. — *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1933, 182.
- TURNER et GOMEZ. — *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1933, 194.
- TURNER et GOMEZ. — *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1934, 207.
- TURNER et DE MOSS. — *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1934, 207.
- TURNER et SCHULTZ. — *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1936, 236.
- VINTEMBERGER. — *Arch. de Biol.*, 1925, t. 35.

- WEATHERFORD. — *Am. J. Anat.*, 1929, t. 44, p. 199.
WHITE, CATCHPOLE et LONG. — *Science*, 1937, t. 86, p. 82.
WIEGAND. — *Zentr. f. Gynäk.*, 1937, t. 61, p. 1887, p. 2891.
WOLFF. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 124, p. 673.
YOUNG. — *Biochem. J.*, 1938, t. 32, p. 656.

DYSTROPHIES MAMMAIRES

- ASTWOOD et GESCHICKTER. — *Arch. Surg.*, 1938, t. 36, p. 672.
ASTWOOD, GESCHICKTER et RAUSCH. — *Am. J. Anat.*, 1937, t. 61, p. 373.
BÉRARD. — *Lyon Chir.*, t. XXXI, p. 464.
BÉRARD et LUMIÈRE. — *Soc. Chir. de Lyon*, 1^{er} février 1934.
BORCHARDT et JAFFE. — *Brun's Beil. zur klin. Chir.*, 1932, t. CLV, n^o 4.
BURROWS. — *Brit. J. Surg.*, 1935, t. 23, p. 191.
CHEATLE. — *Arch. Surg.*, 1928, t. 17, p. 535.
CHEATLE et CUTLER. — *Tumors of the breast*. Arnold and Co, London, 1931.
COOPER. — *Philadelphia Lea and Blanchard*, 1845.
CORI. — *J. Exp. Med.*, 1927, t. 45, p. 983.
COTTE et PALLOT. — *Gyn., Obst.*, février 1936.
COTTE et PALLOT. — *Soc. Chir. Lyon*, 5 avril 1936.
COTTE, PAILLOT et BÉRARD. — *Lyon Chir.*, t. XXXI, p. 453.
CRAMAROSSA. — *Riv. Ital. Ginec.*, 1934, t. 16, p. 93.
CRAMER et HORNING. — *Lancet*, 1936, t. 1, p. 247.
CURTIS. — *S. G. O.*, mai 1935.
CUTLER. — *J. A. M. A.*, 1931, t. 96, p. 1201.
DAHL IVERSEN. — *Vgeskrift f. Laeger.*, 1935, t. 97, p. 1151.
DAHL IVERSEN. — *Lancet*, 1936, t. I, p. 1294.
DAHL IVERSEN et JOERGENSEN. — *Hospital Stid.*, 1936, t. 79, p. 369.
DAHL IVERSEN. — *Lyon Chir.*, 1936, t. 33, p. 410.
DIEULAYE. — *Bull. Soc. Obst.*, 1936, p. 283.
DOUBROW. — *Bull. Histol. Appliquée*, 1925, t. 2, p. 51.
EFFKEMANN. — *Zentr. f. Gynäk.*, 1937, t. 61, p. 2686.
ERNST. — *Zentr. f. Gynäk.*, 1937, t. 61, p. 1421.
EWING. — *Mississippi Doctor.*, 1937, t. 14, p. 44.
FRANCK. — *Arch. Neurol. et Psych.*, 1931, t. 26, p. 1053.
GABRIELIANZ. — *Am. J. Obst., Gyn.*, 1933, t. 25, p. 499.
GHITESCU. — *Soc. de Gyn. Bucarest*, mars 1936.
GOORMAGHTIGH et AMERLINCK. — *Bull. Ass. Cancer*, 1930, t. 19, p. 527.
GOORMAGHTIGH et AMERLINCK. — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 103, p. 527.
GESCHICKTER. — *Surgery*, juin 1938.
GESCHICKTER et ASTWOOD. — *Cancer Probl. Symp.*, 1937, p. 76.
GESCHICKTER et LEWIS. — *Arch. Surg.*, 1936, t. 32, p. 598.
GESCHICKTER et LEWIS. — *Brit. Med. J.*, 1938, t. 1, p. 499.
GESCHICKTER, LEWIS et HARTMANN. — *Am. J. Cancer*, 1934, t. 21, p. 328.
HEIMANN et KREHBIEL. — *Am. J. Cancer*, 1936, t. 27, p. 450.

- HEROLD et HEFFKEMANN. — *Arch. f. Gynäk.*, 1936, t. 163, p. 85, p. 309.
HEROLD et HEFFKEMANN. — *Arch. f. Gynäk.*, 1937, t. 163, p. 675.
HEROLD et HEFFKEMANN. — *Zentr. f. Gynäk.*, 1937, t. 61, p. 1155.
INGLEBY. — *Lancet*, 1932, t. 223, p. 835.
JUNG. — *Physiotherapy Rev.*, 1936, t. 16, p. 59.
LACASSAGNE. — *C. R. Soc. des Sc.*, 1932, t. 195, p. 630.
LACASSAGNE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 114, p. 427.
LACASSAGNE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 115, p. 937.
LACASSAGNE. — *Paris Médical*, 1935, t. 25, p. 2333.
LACASSAGNE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 121, p. 609.
LACASSAGNE. — *Am. J. Cancer*, 1936, t. 27, p. 217.
LACASSAGNE. — *Canad. M. A. J.*, 1937, t. 37, p. 112.
LACASSAGNE et NYKA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, n° 24.
LERICHE. — *Lyon Chir.*, 1933, t. XXX, p. 55.
LERICHE, STULZ et JUNG. — *Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, 1936, t. 43, p. 1724.
LEWIS. — *Australian and New Zealand J. Surg.*, 1936, t. 5, p. 350.
LEWIS et GESCHICKTER. — *Am. J. Surg.*, mai 1934, p. 280.
LEWIS et GESCHICKTER. — *J. A. M. A.*, 1934, t. 103, p. 1212.
LEWIS et GESCHICKTER. — *J. A. M. A.*, 1937, t. 109, p. 1894.
LIARD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 126, p. 512.
LOEB. — *J. A. M. A.*, 1935, mai.
MILLER. — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1925, t. 10, p. 375, p. 437 ; 1925, t. 50, p. 138.
MOHS. — *Am. J. cancer*, 1937, t. 29, p. 356.
MOCQUOT et MORICARD. — *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, 1936, p. 757.
MOCQUOT et MORICARD. — *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, 1936, p. 758.
MONDOR. — *J. Chir.*, sept. 1935.
MORICARD. — *Soc. Obst. de Paris*, 1936, p. 432.
MOTHONEOS. — *Thèse Paris*, 1935.
NORONHA. — *Brit. J. Surg.*, 1936, t. 24, p. 143.
OBERLING, GUERIN et GUERIN. — *Bull. Ass. Franç. p. Etude Cancer*, 1937., t. 26, p. 483.
PALMER. — *Bull. Soc. Obst. Gynéc.*, 1937, t. 26, p. 581.
PERRAZZO. — *Ann. Ital. di Chir.*, 1935, t. 14, p. 1119.
PRIBRAM. — *Zeit. f. Krebsforschung*, Berlin, 1931, t. 34, p. 545.
RECLUS. — *Revue de Chir.*, 1883.
SAULNIER. — *Thèse Paris*, 1938.
SCHWARTZ. — *Soc. Chir.*, 1925, p. 168.
SEMB. — *Acta Chir. Scand.*, 1928, t. LXIV, Supp. 10.
SORENSEN. — *Hospitalstid*, 1937, t. 80, p. 1333.
TAYLOR. — *Surg., Gyn., Obst.*, 1934, t. 57, p. 627.
TAYLOR. — *Surg., Gyn., Obst.*, février, p. 129.
TAYLOR. — *Surg., Gyn., Obst.*, 1936, t. 62, p. 562.
VARANGOT. — *Thèse Paris*, 1937.

VELPEAU. — *Traité des maladies du sein et de la région mammaire*. Masson, 1854.

WANKE. — *Deutsche Ztschr. f. Chir.*, 1938, t. 250, p. 234.

WANKE et PAULSEN. — *Klin. Wchnschr.*, 1937, t. 16, p. 1727.

WEBER. — *Arch. f. klin. Chir.*, 1937, t. 187, p. 715.

WHITEHOUSE. — *S. G. O.*, 1934, t. 58, p. 278.

WITHERSPOON. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1936, t. 31, p. 173.

Imprimé par R. BUSSIÈRE
à Saint-Amand (Cher), France. — 15-6-1939.

